

ISSN 0022-9040

ISSN 2412-5660 (Moskva. Online)

ИЗДАЕТСЯ С 1961 ГОДА

КАРДИОЛОГИЯ

СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ



KARDIOLOGIJA

85'2019

Том 59

МЕХАНИЗМЫ ПЛОХОЙ
ПЕРЕНОСИМОСТИ ФИЗИЧЕСКОЙ
НАГРУЗКИ У БОЛЬНЫХ СНСФ.
ЧАСТЬ II: РОЛЬ ПРАВЫХ КАМЕР СЕРДЦА,
СОСУДОВ И СКЕЛЕТНОЙ МУСКУЛАТУРЫ

ВОСПАЛЕНИЕ КАК УНИВЕРСАЛЬНОЕ
ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЗВЕНО

ПОВРЕЖДЕНИЯ, РЕПАРАЦИИ
И РЕГЕНЕРАЦИИ ПРИ ОКС

ХОБЛ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ
КОМОРБИДНОСТЬ

ОБРАТНОЕ РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ СЕРДЦА
ПОСЛЕ КАТЕТЕРНОЙ АБЛАЦИИ ФП
У ПАЦИЕНТОВ С СНФВ

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ
ОСТРОГО КАРДИОРЕНАЛЬНОГО
СИНДРОМА У БОЛЬНЫХ ОСТРОЙ
КАРДИАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

ХАРАКТЕРИСТИКА ИНФЕКЦИОННОГО
СТАТУСА У ПАЦИЕНТОВ С ОДСН И ЕГО
ВЛИЯНИЕ НА ГОДОВОЙ ПРОГНОЗ

КЛИНИЧЕСКОЕ И 44-ЧАСОВОЕ
АМБУЛАТОРНОЕ АД У ПАЦИЕНТОВ
НА ПРОГРАММНОМ ГЕМОДИАЛИЗЕ

Один из основных препаратов для лечения ХСН согласно национальным рекомендациям¹

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

Повышает фракцию выброса ЛЖ^{4, 5}

для пациентов с ХСН с систолической дисфункцией ЛЖ

Юперิโอ® – основа жизнепасающей терапии пациентов с ХСН¹



Оптимальный результат на целевой дозе 200 мг 2 р/сутки⁶

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЮПЕРИО®

Перед началом применения ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению. Вальсартан + сакубитрил, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг, 100 мг и 200 мг, РУ № ЛП-003532. **Показания к применению.** Хроническая сердечная недостаточность (II–IV класса по классификации NYHA) у пациентов с систолической дисфункцией с целью снижения риска сердечно-сосудистой смертности и госпитализации по поводу сердечной недостаточности. Препарат применяют в составе комбинированной терапии с другими препаратами для лечения хронической сердечной недостаточности в качестве замены ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) или антагонистов рецепторов ангиотензина II (АРА II). **Способ применения и дозы.** •Целевая (максимальная суточная) доза препарата Юперิโอ составляет 200 мг (102,8 мг + 97,2 мг) 2 раза в сутки. •Рекомендуемая начальная доза препарата Юперิโอ составляет 100 мг (51,4 мг + 48,6 мг) 2 раза в сутки. В зависимости от переносимости дозу препарата Юперิโอ следует увеличивать в два раза каждые 2–4 недели вплоть до достижения целевой (максимальной суточной) дозы 200 мг (102,8 мг + 97,2 мг) 2 раза в сутки. •У пациентов, не получавших ранее терапию ингибиторами АПФ или АРА II, или получавших эти препараты в низких дозах, начинать терапию препаратом Юперิโอ следует в дозе 50 мг (25,7 мг + 24,3 мг) 2 раза в сутки с медленным повышением дозы (удваивание суточной дозы 1 раз в 3–4 недели). •Применение препарата Юперิโอ возможно не ранее, чем через 36 часов после отмены ингибитора АПФ. •Пожилые пациенты: у пациентов старше 65 лет коррекция режима дозирования не требуется. •Препарат Юперิโอ не рекомендуется для применения у детей в возрасте до 18 лет в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности. •Нарушение функции почек: у пациентов с нарушениями функции почек легкой (рСКФ 60–90 мл/мин/1,73 м²) или умеренной степени тяжести (рСКФ 30–60 мл/мин/1,73 м²) коррекция дозы препарата не требуется. У пациентов с тяжелой степенью нарушения функции почек (рСКФ <30 мл/мин/1,73 м²) рекомендуемая начальная доза препарата составляет 50 мг два раза в сутки с соблюдением осторожности. •Нарушение функции печени: у пациентов с нарушениями функции печени легкой степени (класс А по классификации Чайлд – Пью) коррекция дозы препарата не требуется. У пациентов с нарушениями функции печени умеренной степени (класс В по классификации Чайлд – Пью) рекомендуемая начальная доза препарата составляет 50 мг два раза в сутки. Препарат Юперิโอ не рекомендуется для применения у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени (класс С по классификации Чайлд – Пью). •Способ применения: внутрь, независимо от приема пищи. **Противопоказания.** •Повышенная чувствительность к сакубитрилу или к вальсартану, а также к другим вспомогательным компонентам препарата. •Одновременное применение с иАПФ, а также период 36 часов после отмены иАПФ. •Наличие ангионевротического отека в анамнезе на фоне предшествующей терапии иАПФ или АРА II. •Наследственный ангионевротический отек. •Одновременное применение с препаратами, содержащими алискирен, у пациентов с сахарным диабетом или у пациентов с умеренным или тяжелым нарушением функции почек (рСКФ <60 мл/мин/1,73 м²). •Нарушение функции печени тяжелой степени (класс С по классификации Чайлд – Пью), билирубин цирроз и холестаз. •Препарат Юперิโอ не рекомендуется для применения у детей в возрасте до 18 лет в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности. •Беременность, планирование беременности и период грудного вскармливания. •Одновременное применение с другими препаратами, содержащими АРА II, т. к. в состав препарата входит вальсартан. **Особые указания.** •Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС): препарат Юперิโอ не следует применять одновременно с другими иАПФ в связи с риском развития ангионевротического отека. Применение препарата Юперิโอ возможно не ранее, чем через 36 часов после последнего приема препарата Юперิโอ. •При развитии артериальной гипотензии следует рассмотреть вопрос о коррекции дозы диуретиков, сопутствующих гипотензивных средств, а также об устранении иных причин развития артериальной гипотензии (например, гиповолемии). Если, несмотря на эти меры, состояние сохраняется, дозу препарата Юперิโอ следует уменьшить или препарат следует на время отменить. Окончательная отмена препарата обычно не требуется. Перед началом применения препарата Юперิโอ следует провести коррекцию содержания натрия в организме и/или восполнить ОЦК. •В случае клинически значимого ухудшения функции почек следует рассмотреть вопрос об уменьшении дозы препарата Юперิโอ. При применении препарата Юперิโอ у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек следует соблюдать осторожность. •Гиперкалиемия: препараты, способные увеличивать содержание калия в сыворотке крови (например, калийсберегающие диуретики, препараты калия) одновременно с препаратом Юперิโอ следует применять с осторожностью. В случае возникновения клинически значимой гиперкалиемии следует рассмотреть такие меры, как снижение потребления калия с пищей или коррекция дозы сопутствующих препаратов. Рекомендуется регулярно контролировать содержание калия в сыворотке крови, в особенности у пациентов с такими факторами риска, как тяжелые нарушения функции почек, сахарный диабет, гипоальбуминемия или диет с высоким содержанием калия. •Пациентам с тяжелой дисфункцией левого желудочка следует рассмотреть вопрос о применении препарата Юперิโอ с осторожностью. •Пациентам следует немедленно сообщить о появлении отека лица, губ, языка или гортани, затруднении глотания, одышке, учащенном сердцебиении, головокружении, головной боли, обмороке, тошноте, астении, ортостатической гипотензии, головномозжечковом синдроме, нарушении функции почек. Повторно назначать препарат Юперิโอ не следует. Применение препарата у пациентов с ангионевротическим отеком в анамнезе не изучено, следует соблюдать осторожность при применении препарата у пациентов данной категории, т. к. они могут быть подвержены повышенному риску развития ангионевротического отека. У пациентов с ангионевротическим отеком на фоне предшествующей терапии иАПФ или АРА II в анамнезе, а также у пациентов с наследственным ангионевротическим отеком применение препарата противопоказано. Пациентам нетипичной расы могут быть более подвержены риску ангионевротического отека. •У пациентов со стенозом почечной артерии препарат следует применять с осторожностью, регулярно контролировать функцию почек. •Беременность и период грудного вскармливания: применение препарата во время беременности и в период грудного вскармливания противопоказано. •Следует информировать пациентов с сохраненным репродуктивным потенциалом о возможных последствиях применения препарата во время беременности, а также о необходимости использования надежных методов контрацепции во время лечения препаратом и в течение недели после его последнего приема. **Побочное действие.** Очень часто (≥ 10%): гиперкалиемия, артериальная гипотензия, нарушение функции почек. Часто (1–9%): кашель, головкружение, почечная недостаточность, диарея, гипокалиемия, повышенная утомляемость, головная боль, обморок, тошнота, астения, ортостатическая гипотензия, головокружение. Нечасто (0,1–1%): ангионевротический отек, постуральное головокружение. Частота неизвестна – гиперчувствительность (включая кожную сыпь, кожный зуд, анафилаксию). **Взаимодействие.** •Одновременное применение противопоказано: противопоказано одновременное применение препарата Юперิโอ с алискирен-содержащими препаратами у пациентов с сахарным диабетом или с нарушениями функции почек (рСКФ <60 мл/мин/1,73 м²) и не рекомендовано у других пациентов. Препарат Юперิโอ не следует применять ранее, чем через 36 часов после прекращения терапии ингибитором АПФ. Терапию ингибитором АПФ следует начинать не ранее, чем через 36 часов после приема последней дозы препарата Юперิโอ. •Одновременное применение не рекомендовано: АРА, одновременное применение препарата с алискиреном противопоказано у пациентов с нарушением функции почек (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м²). •Следует соблюдать осторожность при одновременном применении препарата Юперิโอ со статинами, сибденамином, препаратами лития, калийсберегающими диуретиками, включая антагонисты минералокортикоидов (например, спиронолактон, триамтерен, амилорид), препаратами калия или заменителями соли, содержащими калий, нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС), в т. ч. с селективными ингибиторами циклооксигеназы-2 (ингибиторами ЦОГ-2), ингибиторами ОАТР1В1, ОАТР1В3, ОАТЗ (например, ризампицином, циклоспорином) или МРР2 (например, ритонавиром). За более подробной информацией о препарате обратитесь к инструкции по медицинскому применению препарата Юперิโอ, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг, 100 мг, 200 мг. ООО «Новартис Фарма». PARADIGM-HF – международное рандомизированное двойное слепое сравнительно-управляемое исследование в параллельных группах с активным контролем, медиана наблюдения 27 месяцев, пациенты с ХСН с ФВЛЖ <40%; n = 8442. ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ЛЖ – левый желудочек, иАПФ – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента. * В качестве иАПФ использовался энalapрил.

1. Клинические рекомендации ОССН – РКО – РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. Кардиология. 2018;58(56). DOI: 10. 18087 / cardio. 2475. 2. McMurray J.J.V. et al. N Engl J Med 2014; 371:993–1004;16:817–25; 3. Packer M. et al. Circulation 2015;131:54–61. 4. Almfueh A. et al. Am J Cardiovasc Dis. 2017;7(6):108–113. 5. Pandey A. et al. Can J Cardiol. 2017; 33(Suppl):161–162. 6. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Юперิโอ®.

КАРДИОЛОГИЯ

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

KARDIOLOGIJA

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

8S'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)
Галевич А. С. (Казань)	Мамедов М. Н. (Москва)	Чесникова А. И. (Ростов-на-Дону)
Гарганеева А. А. (Томск)	Марцевич С. Ю. (Москва)	Шляхто Е. В. (Санкт-Петербург)
Гендлин Г. Е. (Москва)	Недогода С. В. (Волгоград)	Явелов И. С. (Москва)
Гиляревский С. Р. (Москва)	Оганов Р. Г. (Москва)	Albert Waldo (США)
Глезер М. Г. (Москва)	Орлова Я. А. (Москва)	Cappato Riccardo (Италия)
Голицын С. П. (Москва)	Палеев Н. Р. (Москва)	ČEŠKA Richard (Чехия)
Грацианский Н. А. (Москва)	Панченко Е. П. (Москва)	Ma Chang-Sheng (Китай)
Гуревич М. А. (Москва)	Перепеч Н. Б. (Санкт-Петербург)	C. Michael Valentine (США)
Деев А. Д. (Москва)	Першуков И. В. (Воронеж)	Samuel Lévy (Франция)
Довгалецкий П. Я. (Саратов)	Погосова Н. В. (Москва)	
Драпкина О. М. (Москва)	Покровский А. В. (Москва)	

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

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

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

Отпечатано в ПК ПРИНТЭКС. Дата выхода 30.08.2019. Тираж 17 500 экз.

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

© ООО «Общество специалистов по сердечной недостаточности»

KARDIOLOGIJA

MONTHLY JOURNAL

КАРДИОЛОГИЯ

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

8S'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 Ya. 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 – 17 500 copies

Reprint is possible only with permission of publishing house

© ООО «Общество специалистов по сердечной недостаточности»

Содержание

ОБЗОРЫ

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

Механизмы плохой переносимости физической
нагрузки у больных сердечной недостаточностью
с сохраненной фракцией выброса. Часть II: Роль
правых камер сердца, сосудов и скелетной мускулатуры

Рябов В. В., Гомбожапова А. Э., Rogovskaya Ю. В.,
Ребенкова М. С., Алексеева Я. В., Кжышкowska Ю. Г.

Воспаление как универсальное патогенетическое звено
повреждения, репарации и регенерации при остром
коронарном синдроме. От эксперимента к клинике

Айсанов З. Р., Чучалин А. Г., Калманова Е. Н.
Хроническая обструктивная болезнь легких
и сердечно-сосудистая коморбидность

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Гасимова Н. З., Михайлов Е. Н., Оршанская В. С.,
Каменев А. В., Татарский Р. Б., Абрамов М. Л.,
Наймущин М. А., Лебедева В. К., Вандер М. А.,
Гарькина С. В., Симонова К. А., Лебедев Д. С.

Обратное ремоделирование сердца после
катетерной абляции фибрилляции предсердий
у пациентов с сердечной недостаточностью
и низкой фракцией выброса левого желудочка

Межонов Е. М., Вялкина Ю. А., Шалаев С. В.
Прогностическое значение острого кардиоренального
синдрома у пациентов с острой кардиальной патологией

Костенко В. А., Ситникова М. Ю., Skorodumova E. A.,
Skorodumova E. G., Федоров А. Н., Пивоварова Л. П.,
Осипова И. В., Аriskina О. Б., Рысев А. В., Повзун А. С.

Характеристика инфекционного статуса у пациентов
с острой декомпенсированной хронической сердечной
недостаточностью и его влияние на годовой прогноз

Труханова М. А., Орлов А. В., Толкачева В. В.,
Троицкая Е. А., Виллевадьде С. В., Кобалава Ж. Д.

Клиническое и 44-часовое амбулаторное
артериальное давление, а также показатели
центральной гемодинамики у пациентов
на программном гемодиализе

Contents

REVIEWS

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

Mechanisms of exercise intolerance in patients
with heart failure and preserved ejection
fraction. Part II: The role of right heart chambers,
vascular system and skeletal muscles

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

Inflammation as a universal pathogenetic link
between injury, repair and regeneration, in acute
coronary syndrome. From experiment to clinic

24 Aisanov Z. R., Chuchalin A. G., Kalmanova E. N.

Chronic obstructive pulmonary disease
and cardiovascular comorbidity

ORIGINAL ARTICLES

37 Gasimova N. Z., Mikhaylov E. N., Orshanskaya V. S.,
Kamenev A. V., Tatarsky R. B., Abramov M. L.,
Naymushin M. A., Lebedeva V. K., Vander M. A.,
Garkina S. V., Simonova K. A., Lebedev D. S.

Reverse remodelling of the heart
after atrial fibrillation ablation
in patients with heart failure
with reduced ejection fraction

44 Mezhonov E. M., Vyalkina Ju. A., Shalaev S. V.
Prognostic value of acute cardiorenal syndrome
in patients with acute cardiac pathology

56 Kostenko V. A., Sitnikova M. Yu., Skorodumova E. A.,
Skorodumova E. G., Fedorov A. N., Pivovarova L. P.,
Osipova I. V., Ariskina O. B., Rysev A. V., Povzun A. S.

Characteristic of infectious status in patients
with acutely decompensated chronic heart
failure and its impact on annual prognosis

63 Trukhanova M. A., Orlov A. V., Tolkacheva V. V.,
Troitskaya E. A., Villevalde S. V., Kobalava Zh. D.

Office and 44-hour ambulatory
blood pressure and central haemodynamic
parameters in the patients with end-stage
renal diseases undergoing haemodialysis

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

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

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

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

МЕХАНИЗМЫ ПЛОХОЙ ПЕРЕНОСИМОСТИ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКИ У БОЛЬНЫХ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ С СОХРАНЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА. ЧАСТЬ II: РОЛЬ ПРАВЫХ КАМЕР СЕРДЦА, СОСУДОВ И СКЕЛЕТНОЙ МУСКУЛАТУРЫ

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

Ссылка для цитирования: Овчинников А.Г., Потехина А.В., Ибрагимова Н.М., Барабанова Е.А., Ющук Е.Н., Агеев Ф.Т.

Механизмы плохой переносимости физической нагрузки у больных сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса. Часть II: Роль правых камер сердца, сосудов и скелетной мускулатуры. Кардиология. 2019;59(8S):4–14

РЕЗЮМЕ

Основным клиническим проявлением сердечной недостаточности с сохраненной ФВ (СНсФВ) является плохая переносимость физической нагрузки. Помимо дисфункции левых камер сердца, которая была представлена в первой части настоящего обзора, в плохой переносимости нагрузки у таких больных участвуют и многие другие нарушения: со стороны правых камер сердца, сосудистой системы и скелетной мускулатуры. Во второй части настоящего обзора представлены механизмы развития этих нарушений, а также возможные способы их коррекции.

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

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

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

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

MECHANISMS OF EXERCISE INTOLERANCE IN PATIENTS WITH HEART FAILURE AND PRESERVED EJECTION FRACTION. PART II: THE ROLE OF RIGHT HEART CHAMBERS, VASCULAR SYSTEM AND SKELETAL MUSCLES

Keywords: exercise, diastolic dysfunction, heart failure with preserved ejection fraction, hemodynamics

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

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

Part II: The role of right heart chambers, vascular system and skeletal muscles. Kardiologiya. 2019;59(8S):4–14

SUMMARY

The main clinical manifestation of heart failure with preserved ejection fraction is poor exercise tolerance. In addition to the dysfunction of the left heart chambers, which were presented in the first part of this review, many other disorders are involved in poor exercise tolerance in such patients: impairments of the right heart, vascular system and skeletal muscle. The second part of this review presents the mechanisms for the development of these disorders, as well as possible ways to correct them.

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

Введение

Распространенность СН с сохраненной ФВ (СНсФВ) увеличивается в угрожающих масштабах, и для этого заболевания до сих пор не найдено эффективных средств лечения. Безусловно, основной целью лечения любой формы СН и СНсФВ, в частности, является улучшение прогноза, однако за последнее вре-

мя акцент в лечении СНсФВ постепенно смещается в сторону поиска средств, направленных на улучшение качества жизни, поскольку подавляющее большинство больных СНсФВ – это люди пожилого и старческого возраста с тяжелыми функциональными ограничениями и неудовлетворительным качеством жизни [1].

Во всем мире давно перестали воспринимать СНсФВ, как последствие исключительно диастолической дисфункции ЛЖ, и все больше эта форма СН рассматривается как полиорганное заболевание, имеющее множество фенотипических проявлений. При СНсФВ нарушены абсолютно все механизмы нормальной переносимости нагрузки. Обычно больные СНсФВ прекращают выполнять нагрузку из-за роста давления наполнения ЛЖ и появления одышки, но это может произойти и по другим причинам, например, из-за снижения вазодилатационного резерва (недостаточного расширения сосудов скелетных мышц), неспособности работающих мышц увеличивать экстракцию кислорода при нагрузке и т. д. [2]. В первой части обзора были рассмотрены «левосторонние» механизмы плохой переносимости нагрузки; настоящая часть обзора посвящена всем остальным механизмам, а именно легочной гипертензии (ЛГ) и дисфункции ПЖ, нарушению системной вазодилатации, снижению коронарного резерва, повышению артериальной жесткости, слабости скелетной мускулатуры; также будут представлены возможные способы коррекции этих нарушений.

Легочная гипертензия и перикардальное ограничение

Важнейшей причиной плохой переносимости нагрузки при СНсФВ является ЛГ, которая имеется у большинства больных с СНсФВ [3]. Всякий раз, когда у больного СНсФВ повышается давление в левом предсердии (ЛП), одновременно повышается и давление в легочной артерии в результате ретроградной передачи высокого давления на легочное венозное и капиллярное русло [4]. В таких случаях говорят об изолированной посткапиллярной ЛГ. Все больные СНсФВ и повышенным давлением наполнения ЛЖ в покое по определению будут иметь ЛГ, у остальных же больных с СНсФВ давление в ЛП и, соответственно, давление в легочной артерии повышаются лишь при нагрузке (так называемая скрытая форма СНсФВ) [5]. Однако в ряде случаев высокое давление в легочной артерии формируется не только за счет пассивной передачи высокого давления в ЛП на легочное русло, но и за счет сужения легочных артериол, что приводит к повышению легочного сосудистого сопротивления (ЛСС) – формируется так называемая смешанная пре- и посткапиллярная ЛГ. Эта форма ЛГ характеризуется неблагоприятным прогнозом и встречается очень часто: среди больных СНсФВ, которым была выполнена катетеризация правых камер сердца с целью уточнения генеза одышки, высокое ЛСС обнаруживалось в каждом втором случае [6]. Причины «включения» реактивного легочного компонента при СНсФВ не ясны, по всей видимости, значение имеет длительность повышения среднего давления в ЛП [7] и выраженность структурно-функциональ-

ных изменений ЛП, поскольку меньшая растяжимость стенок ЛП ассоциировалась с более высоким ЛСС [8].

Свое негативное воздействие на переносимость нагрузки ЛГ реализует преимущественно через дисфункцию ПЖ. Чтобы во время нагрузки увеличить наполнение ЛЖ, необходимо увеличить в первую очередь опорожнение ПЖ, что возможно за счет увеличения его сократимости и снижения посленагрузки (расширения сосудов легочного русла). Поскольку легочное русло характеризуется высокой податливостью и низким сопротивлением, в норме при нагрузке значимое увеличение сердечного выброса ПЖ происходит при минимальном повышении давления в легочной артерии, однако у пожилых людей при нагрузке возможно умеренное повышение давления в легочной артерии [9].

В силу ряда анатомических и физиологических особенностей ПЖ не может долго противостоять перегрузке давлением со стороны высокого ЛСС, из-за чего при смешанной ЛГ обычно присутствует дисфункция ПЖ [10]. В ее развитии, помимо высокой посленагрузки, участвуют внесердечные сопутствующие заболевания (АГ, СД, ХОБЛ, ожирение), которые, как считается, через хронический провоспалительный статус и системную эндотелиальную дисфункцию могут вызывать дисфункцию не только ЛЖ, но и ПЖ [11]. По крайней мере, при каждом из этих заболеваний отмечаются структурно-функциональные нарушения со стороны правых камер сердца [12–16]. В пользу одновременного поражения обоих желудочков при СНсФВ свидетельствует обнаружение четкого параллелизма между степенью повышения жесткости обоих желудочков [17]. Наконец, в развитии дисфункции ПЖ может участвовать и ЛЖ, на что указывает прямая зависимость сократимости одного желудочка от сократимости другого [17]. Подобное взаимодействие желудочков реализуется через спиралевидные волокна межжелудочковой перегородки, поэтому даже в условиях незначительного дефицита сократимости ЛЖ по продольной оси, в том числе и в области межжелудочковой перегородки (что наблюдается у большинства больных СНсФВ) может отмечаться значительное снижение резерва сокращения ПЖ.

Ключевым компонентом посленагрузки на ПЖ является ЛСС. В норме при нагрузке легочные артериолы расширяются, что приводит к снижению ЛСС и облегчает работу ПЖ. При СНсФВ легочные артериолы расширяются в меньшей степени чем нужно, что сопряжено со снижением сократительного резерва ПЖ, причем эти признаки можно выявить уже на ранних стадиях СНсФВ, когда ЛСС в покое нормальное и нет структурных изменений ПЖ [18]. Внутривенное введение добутамина таким больным вызывало значительное расширение легочных артериол (через стимуляцию β -рецепторов),

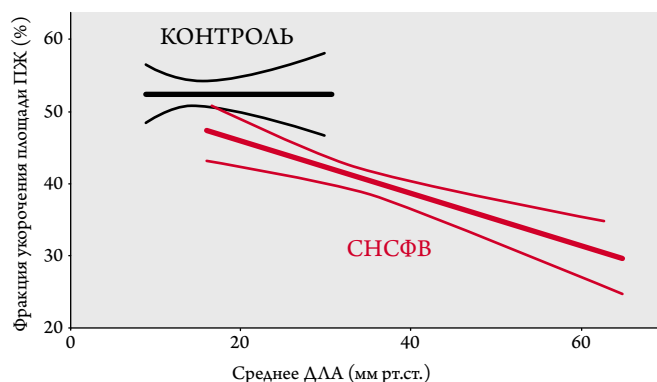
что сопровождалось улучшением сократимости ПЖ [19]. Сходный эффект оказывал β -адренергический агонист альбутерол, однократная ингаляция которого восстанавливала вазодилатационный резерв легочных артериол, при этом отсутствовало повышение давления наполнения ЛЖ [20].

При смешанной ЛГ повышена не только резистивная (из-за высокого ЛСС), но и пульсовая нагрузка на ПЖ, что связано с уменьшением растяжимости легочной артерии, из-за чего отраженные пульсовые волны достигают ПЖ раньше обычного, когда еще продолжается изгнание из него крови. У больных с изолированной «посткапиллярной» ЛГ посленагрузка на ПЖ в покое обычно нормальная, однако быстро повышается во время физической нагрузки, поскольку в условиях растущего давления в легочной артерии снижается ее податливость [21].

При СНсФВ ПЖ очень чувствителен к колебаниям посленагрузки, и по мере повышения давления в легочной артерии его сократимость падает (рис. 1) [17]. Уменьшение сократительного резерва ПЖ при нагрузке отмечается уже на стадии изолированной посткапиллярной ЛГ, а также у тех больных, у кого давление в ЛП в покое нормальное, но повышается лишь при нагрузке [18]. У больных же со смешанной ЛГ именно снижение сократительного резерва ПЖ является основной причиной низкой переносимости нагрузки [19], когда пораженный ПЖ не в состоянии в должной мере увеличить свой ударный объем, из-за чего левые камеры сердца не получают нужного количества крови, что неминуемо приводит к «фиксации» уже ударного объема ЛЖ – реализуется т. н. «последовательное» взаимодействие желудочков. Ранее нашей исследовательской группой было показано, что у больных с СНсФВ и смешанной ЛГ, имеющих повышенное давление наполнения ЛЖ в покое, во время нагрузки это давление почти не увеличивается; более того, у некоторых из них оно даже снижается [22]. Этот феномен парадоксального снижения давления наполнения на высоте нагрузки в условиях высокого ЛСС впервые был показан Butler J. с соавт. [23] и как раз связан с неспособностью ПЖ увеличить свою сократимость, что «фиксирует» преднагрузку ЛЖ и тем самым препятствует росту давления наполнения ЛЖ.

В то же время дисфункция ПЖ может, напротив, провоцировать повышение давления наполнения – через «параллельное» взаимодействие желудочков [4]. В условиях высокого ЛСС во время нагрузки объемы ПЖ и ЛП значительно увеличиваются (вследствие усиления дисфункции ПЖ и повышения среднего давления в полости ЛП), что приводит к значительному растяжению перикарда. В свою очередь, перерастянутый перикард препятствует дальнейшему расширению камер сердца, в результате чего обостряется «соперничество» между желудоч-

Рисунок 1. Связь между фракцией укорочения ПЖ (показателем сократимости ПЖ) и средним давлением в легочной артерии (мерой посленагрузки), адаптировано из [17]



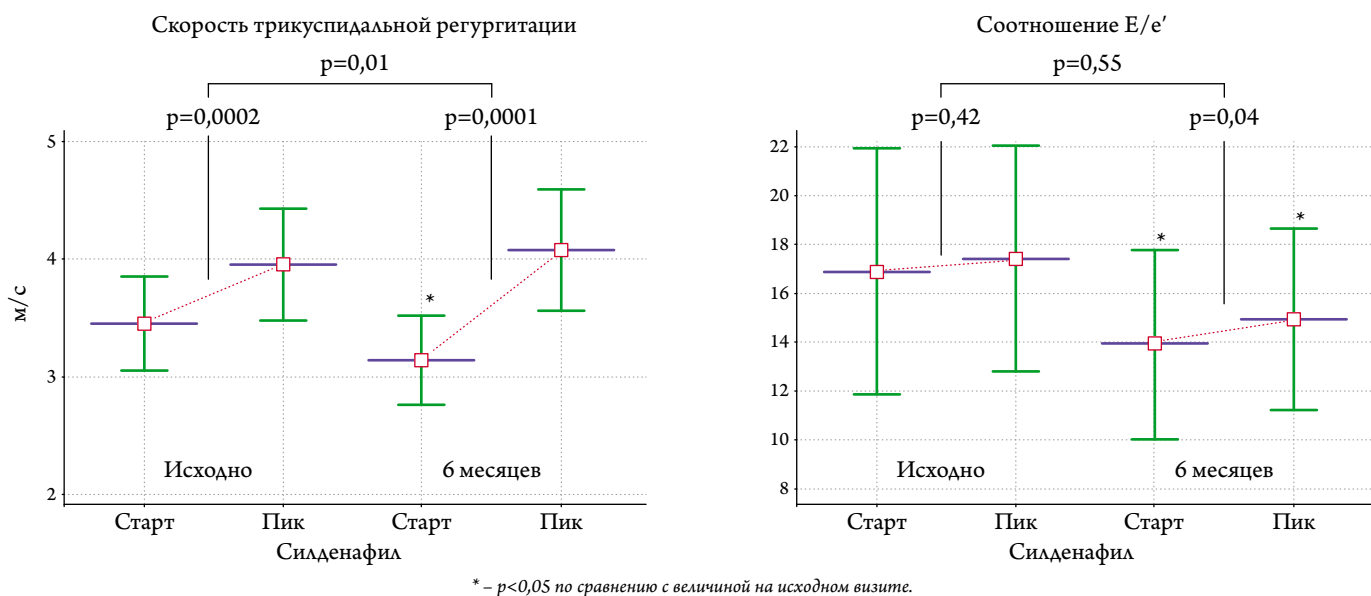
В норме связь между сократимостью ПЖ и посленагрузкой пологая, в то время как у больных с СНсФВ крутая, что указывает на высокую чувствительность правого желудочка к колебаниям посленагрузки.

ДЛА – среднее давление в легочной артерии; ПЖ – правый желудочек; СНсФВ – сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса.

ками за ограниченное пространство [24]. Одновременно с этим при нагрузке вследствие дисфункции ПЖ увеличивается центральное венозное давление, что приводит к уменьшению трансмурального растягивающего давления ЛЖ – межжелудочковая перегородка смещается влево, ЛЖ сдавливается и нарушается его наполнение. Для преодоления подобного сдавливания у ЛЖ ничего другого не остается, кроме как увеличить давление своего наполнения, при этом жесткость ЛЖ может оставаться нормальной [25]. Сходный механизм повышения давления наполнения ЛЖ задействован при тампонаде сердца. Гемодинамическая разгрузка ПЖ с помощью диуретиков или нитратов способствует быстрому улучшению наполнения ЛЖ (за счет восстановления его трансмурального давления) несмотря на то, что среднее давление в ЛП при этом может снижаться [25].

У больных тяжелой систолической СН, у которых обычно расширены все камеры сердца, межжелудочковое взаимодействие при нагрузке выражено в максимальной степени, из-за чего давление наполнения в обоих желудочках увеличивается пропорционально друг другу, что, впрочем, не ведет к увеличению наполнения желудочков из-за ограничения со стороны растянутого перикарда – в таких случаях говорят об истощении резерва преднагрузки [26]. При СНсФВ общий объем сердца обычно гораздо меньше (за счет нормального размера ЛЖ), в связи с чем межжелудочковое взаимодействие выражено не столь сильно. Так, у больных СНсФВ во время нагрузки давление наполнения ЛЖ и центральное венозное давление повышаются в соотношении 1:0,4 [27]. Считается, что на долю перикардиального ограничения приходится до 40% от величины давления наполнения ЛЖ [28], а его

Рисунок 2. Изменение СДЛА (оцененному по скорости трикуспидальной недостаточности) и ДЗЛА (оцененному по соотношению E/e') в покое и на высоте нагрузки под действием 6-месячной терапии ингибитором ФДЭ-5 силденафилом у больных с СНСФВ и смешанной пре- и посткапиллярной ЛГ. Взято из [22]



устранение может улучшить переносимость нагрузки при СНСФВ. Borlaug B. с соавт. с помощью резекции перикарда сначала в эксперименте у свиней с гиперхолестеринемией и реноваскулярной ЛГ [29], а позже в клиническом исследовании у больных, подвергшихся операции на сердце [30], добились улучшения диастолического резерва ЛЖ (увеличения его наполнения при меньшем давлении наполнения).

В условиях высокого ЛСС дисфункция ПЖ возникает по механизму посленагрузочного разобщения, когда систолическое напряжение (особенно при нагрузке) на стенку ПЖ становится столь высоким, что желудочек не в состоянии его преодолеть, и его сократимость падает [10]. Такого рода дисфункция ПЖ обычно уменьшается и даже полностью исчезает при нормализации ЛСС, например, с помощью ингибиторов фосфодиэстеразы типа 5 (ФДЭ-5) [31]. В нашем исследовании 6-месячная терапия силденафилом у больных с СНСФВ и смешанной ЛГ сопровождалась, с одной стороны, достоверным снижением систолического давления в легочной артерии (СДЛА) в покое, а с другой стороны, увеличением его прироста при нагрузке (рис. 2) [22]. Поскольку среднее давление в ЛП у наших больных к концу исследования уменьшилось (причем как в покое, так и на высоте нагрузки), увеличение прироста СДЛА могло отражать восстановление сократительного резерва ПЖ (способности обеспечивать должный прирост своего ударного объема). Об этом же говорят данные другого исследования, где у больных артериальной ЛГ повышение СДЛА при нагрузке ассоциировалось с более сохраненной функцией ПЖ и лучшим прогнозом по сравнению с больными, у которых СДЛА при нагрузке не менялось [32].

Интересно, что несмотря на то, что давление наполнения ЛЖ у наших больных к концу исследования стало ниже не только в покое, но и на высоте нагрузки, степень его прироста во время нагрузки увеличивалась (рис. 2), что могло быть следствием восстановления сократительного резерва ПЖ и нормализации притока крови к левым камерам сердца. Согласно мнению большинства экспертов, основной «точкой приложения» силденафила при СНСФВ являются легочные сосуды, диастолические же эффекты препарата имеют второстепенное значение и направлены в большей степени на предотвращение роста давления наполнения ЛЖ после того, как реактивный легочный компонент будет ослаблен. У больных же с изолированной посткапиллярной ЛГ, при которой в легочных сосудах отсутствуют реактивные изменения, силденафил оказался не столь эффективен [33, 34].

При левосторонней ЛГ структурные изменения затрагивают не только сосуды, но и паренхиму легких, что также может играть определенную роль в плохой переносимости нагрузки. Обычно эти изменения проявляются в виде уплотнения альвеолярно-капиллярной мембраны [35] и могут нарушать газообмен, особенно с учетом возникающей при нагрузке у больных СНСФВ гипертензии легочных капилляров [36]. Более чем у половины больных с СНСФВ и изолированной посткапиллярной ЛГ имеются нарушения диффузионной способности легких [37], и чем они тяжелее, тем хуже переносимость нагрузки [35]. Больные с СНСФВ, которые перенесли интерстициальный отек легких, часто имели дисфункцию ПЖ и достаточно выраженные изменения в легочных сосудах [35], что лишний раз указывает на важность постоянного контроля за давлением наполнения ЛЖ и недопущения его значительного повышения.

Транспорт кислорода из окружающей среды к органам начинается именно с легких, и теоретически любое нарушение вентиляции или газообмена может способствовать плохой переносимости нагрузки при СНсФВ. Поскольку легкие обладают большим резервом емкости, дисфункцию легких долгое время не рассматривали в качестве возможного фактора снижения пикового потребления кислорода (VO_2). Именно из легких поступают основные импульсы о преждевременном прекращении нагрузки. Во время нагрузки у больных СНсФВ происходит острое повышение давления наполнения ЛЖ, что затрудняет отток крови от легких и приводит к снижению их эластичности. Для растяжения мало податливых легких требуются дополнительные инспираторные усилия, в результате чего наступает быстрое утомление дыхательных мышц, и больной вынужден прекратить физическую активность.

Эндотелиальная дисфункция и повышение жесткости сосудов

В норме при нагрузке кровотока через работающие мышцы существенно возрастает, что достигается за счет эндотелийзависимой вазодилатации мелких артерий и артериол мышц. При увеличении кровотока в мелких артериях возрастает сила сдвига (сила, с которой пристеночный слой движущейся крови стремится «сдвинуть» эндотелиальную выстилку сосуда), что, в свою очередь, вызывает деформацию эндотелиоцитов и увеличение выработки ими оксида азота, который, в свою очередь, диффундирует к гладким мышцам сосудов и вызывает их расслабление. Благодаря сосудорасширяющему действию кровотока снижается общее периферическое сосудистое сопротивление при нагрузке, что, с одной стороны, облегчает работу ЛЖ по изгнанию крови, а с другой – обеспечивает поступление кислорода к работающим мышцам в должном объеме.

У больных СНсФВ сосудорасширяющее действие кровотока существенно ослаблено в результате эндотелиальной дисфункции мелких и средних артерий [27, 38–41]. При этом чем тяжелее эндотелиальная дисфункция, тем более выражены симптомы СН и хуже переносится нагрузка [27]. Ослабление вазодилатационного резерва связано с уменьшением выработки эндотелиоцитами мелких и средних артерий оксида азота. Недостаточное расширение этих артерий при нагрузке приводит к росту общего периферического сосудистого сопротивления, что наряду с ослабленным резервом сокращения ЛЖ препятствует увеличению его ударного объема.

Считается, что вазодилатационный резерв можно восстановить с помощью ингибиторов ФДЭ-5. Так, острое и хроническое подавление активности ФДЭ-5 у больных с СНсФВ сопровождалось улучшением переносимости

нагрузки и качества жизни [42]. Кроме того, у больных с СНсФВ при приеме силденафила отмечалось снижение общего сосудистого сопротивления [43] и жесткости аорты [44].

Плохая переносимость нагрузки у больных СНсФВ связана не только с уменьшением вазодилатационного резерва, но и с уменьшением растяжимости амортизирующих артерий (аорты и ее крупных ветвей) за счет диффузных изменений в их мышечном слое [41, 45, 46]. Больные СНсФВ характеризуются существенно меньшей растяжимостью проксимального участка аорты и большей толщиной ее стенок по сравнению со здоровыми ровесниками, при этом чем меньше аорта растяжима, тем ниже пиковое VO_2 [47].

При низкой растяжимости сосудов повышается пульсовое АД и увеличивается скорость распространения пульсовой волны, в результате чего отраженные волны возвращаются к сердцу раньше обычного, то есть не к началу диастолы, а к завершающей фазе систолы, когда аортальный клапан еще открыт, что повышает пульсовую нагрузку на ЛЖ, которому становится труднее изгонять кровь в аорту. Во время нагрузки у больных СНсФВ растяжимость сосудов снижается еще больше, что приводит к существенному повышению амплитуды отраженных волн [48]. Введение же больным СНсФВ неорганического нитрита натрия (донатора оксида азота) предотвращало рост пульсовой нагрузки на ЛЖ, что сопровождалось увеличением сердечного выброса и уменьшением прироста давления наполнения ЛЖ во время нагрузки [48].

Для наилучшего выполнения желудочком своей механической работы необходимо, чтобы его упругость (E_{es}), развиваемая во время сокращения, как можно точнее соответствовала упругости артериального русла (E_a). У здоровых людей при нагрузке соотношение E_a/E_{es} уменьшается, поскольку сократимость ЛЖ возрастает, а посленагрузка почти не меняется или снижается; подобное сочетание облегчает изгнание крови из желудочка и обеспечивает увеличение ударного объема при нагрузке [49]. Однако у больных СНсФВ соотношение E_a/E_{es} при нагрузке увеличивается [27, 41], что связано, с одной стороны, с неспособностью периферических сосудов в должной степени расшириться (и тем самым уменьшить упругость артериального русла), с другой – с неспособностью ЛЖ увеличить свою сократимость (и тем самым увеличить свою упругость) [27, 41]. Повышение соотношения E_a/E_{es} во время нагрузки негативно сказывается на диастолической функции ЛЖ, поскольку чем выше посленагрузка на ЛЖ, тем медленнее протекают процессы активного расслабления ЛЖ [50]. Значение имеет и время «подачи» нагрузки, где наибольшее негативное влияние на выброс ЛЖ и его расслабление оказывает



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

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



ОМАКОР ДЕЛО ЖИЗНИ

ДЛЯ ВТОРИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ПОСЛЕ ИНФАРКТА МИОКАРДА⁶



Омакор. Регистрационный номер: ЛС-000659. Международное непатентованное или группировочное наименование: Омега-3 кислот этиловые эфиры 90. Лекарственная форма: капсулы, 1000 мг. Фармакологические свойства. Полиненасыщенные жирные кислоты класса омега-3 — эйкозапентаеновая кислота (ЭПК) и докозагексаеновая кислота (ДГК) — относятся к незаменимым (эссенциальным) жирным кислотам (НЭЖК). Результаты клинического исследования GISS-Prevention, полученные за 3,5 года наблюдений, показали существенное снижение относительного риска смертности от всех причин, неfatalного инфаркта миокарда и неfatalного инсульта на 15% (12-26) (p=0.0226) у пациентов после недавно перенесенного инфаркта миокарда, принимавших препарат Омакор по 1 г в сутки. Дополнительно, относительный риск смерти по причине сердечно-сосудистой патологии, неfatalного инфаркта миокарда и неfatalного инсульта снижались на 20% (15-32) (p=0.0082). Результаты клинического исследования GISS-Heart Failure, в котором пациенты с хронической сердечной недостаточностью получали препарат Омакор по 1 г в сутки в среднем в течение 3,9 лет, показали снижение относительного риска смертности от всех причин на 9% (p=0.041), снижение относительного риска смертности от всех причин и госпитализации по причине сердечно-сосудистой патологии на 8% (p=0.009), снижение относительного риска первичной госпитализации по причине желудочковых аритмий на 28% (p=0.013). Показания к применению. Гипертриглицеридемия; эндогенная гипертриглицеридемия IV типа по классификации Фредериксона (в монотерапии) в качестве дополнения к гиполипидемической диете при ее недостаточной эффективности; эндогенная гипертриглицеридемия IIb или III типа по классификации Фредериксона в комбинации с ингибиторами ГМГ-КоА редуктазы (статинами), когда концентрация триглицеридов недостаточно контролируется приемом статинов. Вторичная профилактика после инфаркта миокарда (в составе комбинированной терапии): в сочетании со статинами, антиагрегантными средствами, бета-адреноблокаторами, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ). Противопоказания. Повышенная чувствительность к действующему веществу, соев, арахису или любому из вспомогательных веществ, входящих в состав препарата. Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены). Беременность и период грудного вскармливания. Омакор не следует применять у пациентов с экзогенной гипертриглицеридемией (гиперхиломикронемией I типа). С осторожностью. Установленная гиперчувствительность или аллергия на рыбу, возраст старше 70 лет; нарушения функции печени; одновременный прием с пероральными антикоагулянтами; геморрагический диатез; пациенты с высоким риском кровотечений (вследствие тяжелой травмы, хирургической операции); вторичная эндогенная гипертриглицеридемия (особенно при неконтролируемом сахарном диабете). Применение при беременности и в период грудного вскармливания. Назначать Омакор беременным следует с осторожностью, только после тщательной оценки соотношения риска и пользы, когда польза для матери превышает потенциальный риск для плода. Препарат не должен применяться в период грудного вскармливания. Способ применения и дозы. Внутрь, независимо от приема пищи. Во избежание развития возможных нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) препарат Омакор может приниматься во время приема пищи. Гипертриглицеридемия. Начальная доза составляет 2 капсулы в сутки. В случае отсутствия терапевтического эффекта возможно увеличение дозы до максимальной суточной дозы — 4 капсулы. Вторичная профилактика инфаркта миокарда. Рекомендуется принимать по 1 капсуле в сутки. Побочное действие*. Желудочно-кишечные расстройства (в том числе вздутие живота, боль в животе, запор, диарея, диспепсия, метеоризм, отрыжка, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, тошнота или рвота). Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по медицинскому применению. Передозировка. Особые указания отсутствуют. Должна быть проведена симптоматическая терапия. Взаимодействие с другими лекарственными средствами*. При одновременном применении препарата Омакор с пероральными антикоагулянтами или другими препаратами, влияющими на систему гемостаза (например, ацетилсалициловая кислота или НГВП), наблюдалось увеличение времени свертывания крови. При этом геморрагических осложнений не наблюдалось. Ацетилсалициловая кислота: пациенты должны быть проинформированы о возможном увеличении времени свертывания крови. Совместное применение препарата Омакор с варфарином не приводило к каким-либо геморрагическим осложнениям. Однако необходим контроль соотношения протромбинового времени/международного нормализованного отношения (ПТВ/МНО) при совместном применении препарата Омакор с другими препаратами, влияющими на соотношение ПТВ/МНО, или после прекращения терапии препаратом Омакор. Особые указания*. Омакор должен применяться с осторожностью у пациентов с установленной гиперчувствительностью или аллергией на рыбу. В связи с умеренным увеличением времени свертывания крови (при приеме в высокой дозе, т.е. 4 капсулы в сутки) требуется наблюдение за пациентами, имеющими нарушения со стороны свертывающей системы крови или получающими антикоагулянтную терапию или другие препараты, влияющие на систему гемостаза (например, ацетилсалициловую кислоту или НГВП); при необходимости доза антикоагулянта должна быть скорректирована. Необходимо учитывать увеличение времени свертывания крови у пациентов с высоким риском развития кровотечения. При терапии препаратом Омакор снижается уровень образования тромбоза А2. Существенного влияния на уровень других факторов свертывания крови не наблюдалось. У некоторых пациентов наблюдалось небольшое, но достоверное повышение активности АСТ и АЛТ (в пределах нормы), при этом отсутствуют данные, указывающие на повышенный риск приема препарата Омакор пациентами с нарушением функции печени. Необходимо контролировать активность АСТ и АЛТ у пациентов с любыми признаками нарушения функции печени (в частности, при приеме в высокой дозе, т.е. 4 капсулы в сутки). Опыт применения препарата для лечения экзогенной гипертриглицеридемии (гиперхиломикронемии типа I) отсутствует. Опыт применения препарата при вторичной эндогенной гипертриглицеридемии ограничен (особенно при неконтролируемом сахарном диабете). Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Условия хранения. Хранить при температуре не выше 25 °С. Не замораживать. Хранить в недоступном для детей месте. Условия отпуска. Отпускают по рецепту. Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению. СМП от 06.02.2019 на основании ИМТ от 30.01.2019. 1. Willson Tang W. H., Samra M. A. Polyunsaturated Fatty Acids in heart failure. Should we give more and give earlier? J. Am. Coll. Card. 2011; 57: 880-883. 2. Rupp Heinz. Omacor (Prescription Omega-3 Acid Ethyl Esters 90): From Severe Rhythm Disorders to Hypertriglyceridemia. Adv Ther. 2009 Jul; 26(7): 675-90. 3. Marchioni R et al. Early Protection Against Sudden Death by n-3 Polyunsaturated Fatty Acids After Myocardial Infarction. Circulation 2002; 105: 1897-1903. 4. GISS-HF investigators. Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISS-HF study): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2008; 372 (9645): 1223-1230. 5. GISS-Prevention investigators. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISS-Prevention trial. Lancet. 1999; 354(9177): 447-455. 6. Инструкция по медицинскому применению препарата Омакор от 30.01.2019. Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников. ООО «Здоровье» 125171, г. Москва, Ленинградское ш., 16а, стр. 1, бизнес-центр «Метрополис», тел.: (495) 258-42-80, www.abott-russia.ru

увеличение позднесистолической нагрузки, связанной с отраженными волнами [51, 52]. Точный механизм повышенной чувствительности процесса расслабления к посленагрузке пока не известен; предполагается участие нарушений внутриклеточного круговорота ионов кальция [53] и передачи сигнала от β -адренорецепторов [54]. Таким образом, чтобы улучшить расслабление ЛЖ в первую очередь необходимо воздействовать на сосудистую упругость и посленагрузку. И действительно, при приеме вазодилататоров у больных АГ скорость расслабления ЛЖ возрастала [55].

Снижение коронарного резерва

Одним из возможных механизмов снижения сократительного и диастолического резервов при СНсФВ, которые были рассмотрены в первой части обзора, является недостаточное расширение коронарных артерий при нагрузке, что через относительную ишемию миокарда приводит к ослаблению сократительного ответа ЛЖ на нагрузку и замедлению его расслабления [27]. Как было показано в многоцентровом исследовании PROMIS-HFrEF, дисфункция коронарного микроциркуляторного русла обнаруживается у 75% больных СНсФВ, не имеющих значимых стенозов магистральных коронарных артерий [56]. При этом была выявлена связь между снижением резерва коронарного кровотока и выраженностью системной эндотелиальной дисфункции, что указывает на то, что снижение коронарного резерва является одним из проявлений системной эндотелиальной дисфункции и оно связано с хроническим воспалением эндотелия коронарного микроциркуляторного русла. Согласно современной концепции развития СНсФВ хронический провоспалительный статус в организме больных СНсФВ создается и поддерживается за счет ряда сопутствующих заболеваний, прежде всего ожирения, СД и АГ [57]. Любопытно, что при этих заболеваниях также обнаруживается снижение коронарного и других сердечных резервов организма [58, 59]. Больные с СНсФВ и сниженным коронарным резервом, но без значимых стенозов магистральных коронарных артерий часто имеют столь же выраженную стенокардию напряжения, что и больные со значимым стенозом. Снижение коронарного резерва при СНсФВ также объясняется уменьшением плотности капилляров [60] и фиброзом миокарда [61]. Доказана четкая связь между уровнем мозгового натрийуретического гормона и степенью нарушения коронарного резерва, что косвенно говорит о сдавлении коронарного микроциркуляторного русла извне со стороны высокого давления наполнения, о величине которого как раз и судят по уровню мозгового натрийуретического гормона [56].

Слабость скелетных мышц

Для нормальной переносимости нагрузки важно увеличение разницы по содержанию кислорода между артериальным и венозным руслом ($A-VO_2$), что достигается за счет перераспределения кровотока в пользу работающих мышц и увеличения экстракции ими кислорода [62]. При нагрузке сосуды скелетных мышц и сердца расширяются, а сосуды кожи и внутренних органов, наоборот, сужаются, благодаря чему ударный объем преимущественно направляется к миокарду и к работающим скелетным мышцам [62]. Способность резистивных сосудов мгновенно изменять свой просвет позволяет быстро перенаправлять ударный объем в пользу органов с максимальными метаболическими запросами. При этом локальная вазоконстрикция необходима не только с целью перераспределения кровотока, но и для поддержания достаточного уровня АД: если бы при нагрузке одновременно расширились бы все артериолы организма, то неизбежно наступила бы тяжелая гипотония с критическим нарушением перфузии внутренних органов.

Многие из этих реакций на уровне локальной перфузии управляются нервной системой [62], однако большое значение в перераспределении кровотока играют и тканевые факторы. Так, при нагрузке в работающих мышцах снижается рН и повышаются температура и содержание ионов калия, аденозиндифосфата, углекислого газа, что приводит к расширению артериол и прекапиллярных сфинктеров. Для увеличения регионального кровотока при нагрузке огромное значение имеет выработка эндотелием микроциркуляторного русла оксида азота. Вопрос же о том, до какого уровня следует повышать при нагрузке сердечный выброс, зависит от активности мышечных эргорецепторов (метабо- и механорецепторов). Импульсы от этих рецепторов поступают в сердечно-сосудистые центры центральной нервной системы, где происходит тонкое сопряжение функции сердца с метаболическими запросами организма [62]. Считается, что нарушение эргорефлексов может иметь значение в развитии симптомов усталости и одышки [63].

В отношении резерва $A-VO_2$ при СНсФВ имеются противоречивые данные. В инвазивном исследовании с непосредственным измерением содержания кислорода в артериальной и смешанной венозной крови больные с СНсФВ не отличались от группы контроля по резерву $A-VO_2$ при нагрузке [39]. Более того, когда показатель $A-VO_2$ нормализовали по пиковому VO_2 , он оказался выше именно в группе больных СНсФВ. Авторы предположили, что увеличение экстракции кислорода работающими мышцами представляет собой некую адаптивную реакцию организма в ответ на неадекватный прирост сердечного выброса во время нагрузки, особенно с уче-

том того, что чем ниже сердечный выброс, тем дольше протекает газообмен в капиллярах [39].

В отличие от этого в других исследованиях у больных СНсФВ степень прироста $A-VO_2$ при нагрузке была значительно ниже, чем у здоровых добровольцев [64–66], а изменение величины $A-VO_2$ при нагрузке являлось наиболее мощным независимым предиктором пикового VO_2 [67]. Причиной различий результатов исследований по оценке роли резерва $A-VO_2$ в переносимости нагрузки у больных СНсФВ может быть то обстоятельство, что СНсФВ является гетерогенным заболеванием, где у одних больных могут преобладать центральные (сердечные), а у других периферические (скелетно-мышечные) механизмы.

При СНсФВ отмечается относительное уменьшение мышечной массы тела [68, 69]. В отличие от здоровых добровольцев мышечная масса тела у больных СНсФВ не соотносится с пиковым VO_2 , что предполагает уменьшение потребления кислорода при нагрузке не только за счет меньшей мышечной массы, но и в результате внутримышечных проблем: нарушения перфузии, нарушения окислительной способности скелетных мышц, перераспределения сердечного выброса в пользу незадействованных при нагрузке органов, например, жировой ткани, за счет обеднения кровью работающих мышц [68]. Для больных СНсФВ характерна инфильтрация скелетных мышц адипоцитами [70], что приводит к разреженности капиллярной сети и относительному кислородному голоданию мышечных клеток. При СНсФВ также нарушены окислительные процессы в скелетной мускулатуре, в том числе за счет преимущественного синтеза быстрых гликолитических волокон 2 типа взамен медленных окислительных мышечных волокон типа 1 [71], дисфункции митохондрий и нарушения аэробного метаболизма [66, 72, 73]. Все эти многочисленные нарушения подтверждают системный характер СНсФВ, при котором в патологический процесс вовлекаются не только сердце, но и другие органы и системы, и нарушения в сердечной и скелетной мускулатуре могут запускаться общими факторами, например, циркулирующими провоспалительными цитокинами [74].

В целом же большинство экспертов сходятся во мнении, что снижение пикового VO_2 при СНсФВ связано в большей степени с центральными (сердечными), чем с периферическими (мышечными) факторами. Так, пиковое VO_2 достигается посредством активации всего лишь 50% от всей мышечной массы; активация же остальных мышц не приводит к дальнейшему росту сердечного выброса, и с этого момента АД поддерживается за счет сужения резистивных сосудов работающих мышц. Кроме того, способность скелетных мышц потреблять кислород существенно превышает тот объем кислорода, что в состоянии доставить до них сердце [62].

При СНсФВ крайне полезны регулярные физические тренировки, с помощью которых можно рассчитывать на значительную прибавку пикового VO_2 (до 3,3 мл/мин/кг) [75–77]. В испытании Ex-DHF под влиянием регулярных тренировок у больных СНсФВ отмечалось улучшение диастолической функции ЛЖ [77], чего, впрочем, не было показано в других исследованиях [78]. По всей видимости, основной положительный эффект тренировок связан с улучшением периферических механизмов: повышением экстракции кислорода скелетными мышцами [79], перераспределением кровотока в пользу работающих мышц, повышением плотности капилляров, увеличением числа митохондрий и улучшением их функции [75]. Подобные изменения, безусловно, связаны с высоким потенциалом скелетных мышц к быстрому восстановлению и регенерации, что выгодно отличает их от сердечной мышцы, являющейся «конечно-дифференцированным» органом. В большинстве исследований по оценке эффективности физических нагрузок при СНсФВ использовали тренировки на повышение выносливости; однако считается, что включение в тренировочную программу силовых упражнений может еще больше увеличить пиковое VO_2 . Этому вопросу посвящено многоцентровое испытание Ex-DHF-2, где оценивают эффективность сочетания тренировки на выносливость (с помощью велоэргометрии) и упражнений с отягощением, направленных на поддержание в тонусе основных групп мышц [80].

Заключение

Пока не ясно, насколько ослабление резервных возможностей организма при СНсФВ вызывается разными патофизиологическими процессами или в их основе лежит единый процесс. Если верно первое предположение, то любой из ФР (пожилой возраст, АГ или ожирение) может вызывать некие патофизиологические последствия (например, диастолическая дисфункция, эндотелиальная дисфункция или ЛГ), и в этом случае нам следует относиться к СНсФВ, как к совокупности отдельных нозологий (множество причин → гетерогенная патофизиология). Подобный подход мог бы до некоторой степени объяснить неудачу крупных терапевтических испытаний при СНсФВ, где тот или иной препарат, устраняя лишь одну проблему, не влиял на остальные. С другой стороны, больные СНсФВ имеют похожий набор ФР, например, пожилой возраст, который может «запускать» нарушения в разных органах и системах (одна причина → гетерогенная патофизиология). И здесь мы вправе рассматривать СНсФВ, как единый патологический процесс, где большой потенциал будет иметь терапия, направленная на коррекцию этой «системной»

первопричины. Безусловно, старение организма является ключевым фактором глобального ограничения резервов организма, и на сегодняшний день «наилучшими» кандидатами на роль универсального патологического процесса, ответственного за большинство изменений в сердце, сосудах и скелетных мышцах, являются свободно-радикальное окисление, нарушение внутриклеточной передачи сигнала по оси «оксид азота → циклический гуанозинмонофосфат» [57] и накопление в органах и тканях белков с неправильной трех- и четырехмерной организацией [81]. Считается, что устранение/уменьшение этих поломок могло бы улучшить резервные возможности организма.

Несмотря на все многообразие патофизиологических механизмов плохой переносимости нагрузки, у каждого больного, как правило, преобладает не больше одного-двух механизмов [27, 82], и чаще всего таковыми оказываются чрезмерное повышение давления наполнения ЛЖ, хронотропная недостаточность и нарушение резерва $A-VO_2$. И если мы научимся в каждом конкретном случае определять эти ключевые механизмы, то сможем оказывать целенаправленное лечебное воздействие, которое улучшит качество жизни больных СНсФВ и обеспечит поддержание ими независимого и активного образа жизни.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Bursi F, Weston SA, Redfield MM, Jacobsen SJ, Pakhomov S, Nkomo VT et al. Systolic and Diastolic Heart Failure in the Community. *JAMA*. 2006;296(18):2209–16. DOI: 10.1001/jama.296.18.2209
- Borlaug BA. The pathophysiology of heart failure with preserved ejection fraction. *Nature Reviews Cardiology*. 2014;11(9):507–15. DOI: 10.1038/nrcardio.2014.83
- Lam CSP, Roger VL, Rodeheffer RJ, Borlaug BA, Enders FT, Redfield MM. Pulmonary Hypertension in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;53(13):1119–26. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.11.051
- Guazzi M, Borlaug BA. Pulmonary Hypertension Due to Left Heart Disease. *Circulation*. 2012;126(8):975–90. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.085761
- Borlaug BA, Nishimura RA, Sorajja P, Lam CSP, Redfield MM. Exercise Hemodynamics Enhance Diagnosis of Early Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Circulation: Heart Failure*. 2010;3(5):588–95. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.930701
- Schwartzberg S, Redfield MM, From AM, Sorajja P, Nishimura RA, Borlaug BA. Effects of Vasodilation in Heart Failure with Preserved or Reduced Ejection Fraction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;59(5):442–51. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.09.062
- Tribouilloy CM, Enriquez-Sarano M, Rossi A, Tajik AJ, Seward JB. Determinants of the pulmonary artery pressure rise in left ventricular dysfunction. *Cardiologia (Rome, Italy)*. 1997;42(10):1051–8. PMID: 9534280
- Freed BH, Daruwalla V, Cheng JY, Aguilar FG, Beussink L, Choi A et al. Prognostic Utility and Clinical Significance of Cardiac Mechanics in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: Importance of Left Atrial Strain. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2016;9(3):e003754. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.115.003754
- Kovacs G, Berghold A, Scheidl S, Olschewski H. Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects: a systematic review. *European Respiratory Journal*. 2009;34(4):888–94. DOI: 10.1183/09031936.00145608
- Kuehne T. Magnetic Resonance Imaging Analysis of Right Ventricular Pressure-Volume Loops: In Vivo Validation and Clinical Application in Patients with Pulmonary Hypertension. *Circulation*. 2004;110(14):2010–6. DOI: 10.1161/01.CIR.0000143138.02493.DD
- Katz DH, Burns JA, Aguilar FG, Beussink L, Shah SJ. Albuminuria Is Independently Associated with Cardiac Remodeling, Abnormal Right and Left Ventricular Function, and Worse Outcomes in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *JACC: Heart Failure*. 2014;2(6):586–96. DOI: 10.1016/j.jchf.2014.05.016
- Cuspidi C, Valerio C, Sala C, Negri F, Esposito A, Masaidi M et al. Metabolic syndrome and biventricular hypertrophy in essential hypertension. *Journal of Human Hypertension*. 2009;23(3):168–75. DOI: 10.1038/jhh.2008.119
- Tadic M, Ivanovic B, Grozdic I. Metabolic Syndrome Impacts the Right Ventricle: True or False? *Metabolic Syndrome and Right Ventricle*. *Echocardiography*. 2011;28(5):530–8. DOI: 10.1111/j.1540-8175.2011.01390.x
- Hilde JM, Skjorten I, Grøtta OJ, Hansteen V, Melsom MN, Hisdal J et al. Right Ventricular Dysfunction and Remodeling in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Without Pulmonary Hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62(12):1103–11. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.04.091
- Chahal H, McClelland RL, Tandri H, Jain A, Turkbey EB, Hundley WG et al. Obesity and Right Ventricular Structure and Function. *Chest*. 2012;141(2):388–95. DOI: 10.1378/chest.11-0172
- Wong CY, O'Moore-Sullivan T, Leano R, Hukins C, Jenkins C, Marwick TH. Association of Subclinical Right Ventricular Dysfunction with Obesity. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;47(3):611–6. DOI: 10.1016/j.jacc.2005.11.015
- Melenovsky V, Hwang S-J, Lin G, Redfield MM, Borlaug BA. Right heart dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction. *European Heart Journal*. 2014;35(48):3452–62. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu193
- Borlaug BA, Kane GC, Melenovsky V, Olson TP. Abnormal right ventricular-pulmonary artery coupling with exercise in heart failure with preserved ejection fraction. *European Heart Journal*. 2016;37(43):3293–302. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw241
- Andersen MJ, Hwang S-J, Kane GC, Melenovsky V, Olson TP, Fetterly K et al. Enhanced Pulmonary Vasodilator Reserve and Abnormal Right Ventricular: Pulmonary Artery Coupling In Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circulation: Heart Failure*. 2015;8(3):542–50. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.002114
- Reddy YNV, Obokata M, Koeppe KE, Egbe AC, Wiley B, Borlaug BA. The β -Adrenergic Agonist Albuterol Improves Pulmonary Vascular Reserve in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: A Randomized Controlled Trial. *Circulation Research*. 2019;124(2):306–14. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.118.313832
- Tedford RJ, Hassoun PM, Mathai SC, Girgis RE, Russell SD, Thieman DR et al. Pulmonary Capillary Wedge Pressure Augments Right Ventricular Pulsatile Loading. *Circulation*. 2012;125(2):289–97. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.051540
- Ovchinnikov AG, Potekhina AV, Gavryushina SV, Ageev FT. P2138. Sildenafil improves functional capacity and exercise hemodynamics in patients with heart failure with preserved left ventricular ejection fraction and predominantly combined pre- and post-capillary pulmonary hypertension. *European Journal of Heart Failure*. 2018;20(Suppl 1):S67. DOI: 10.1002/ehf.1197
- Butler J, Chomsky DB, Wilson JR. Pulmonary hypertension and exercise intolerance in patients with heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 1999;34(6):1802–6. PMID: 10577573
- Melenovsky V, Borlaug BA, Rosen B, Hay I, Ferruci L, Morell CH et al. Cardiovascular Features of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction Versus Nonfailing Hypertensive Left Ventricular Hypertrophy in the Urban Baltimore Community. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;49(2):198–207. DOI: 10.1016/j.jacc.2006.08.050

25. Atherton JJ, Moore TD, Lele SS, Thomson HL, Galbraith AJ, Belenkie I et al. Diastolic ventricular interaction in chronic heart failure. *The Lancet*. 1997;349(9067):1720–4. DOI: 10.1016/S0140-6736(96)05109-4
26. Janicki JS. Influence of the pericardium and ventricular interdependence on left ventricular diastolic and systolic function in patients with heart failure. *Circulation*. 1990;81(2 Suppl): III15-20. PMID: 2297880
27. Borlaug BA, Olson TP, Lam CSP, Flood KS, Lerman A, Johnson BD et al. Global Cardiovascular Reserve Dysfunction in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;56(11):845–54. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.03.077
28. Dauterman K. Contribution of External Forces to Left Ventricular Diastolic Pressure: Implications for the Clinical Use of the Starling Law. *Annals of Internal Medicine*. 1995;122(10):737. DOI: 10.7326/0003-4819-122-10-199505150-00001
29. Borlaug BA, Carter RE, Melenovsky V, De Simone CV, Gaba P, Killu A et al. Percutaneous Pericardial Resection: A Novel Potential Treatment for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Circulation: Heart Failure*. 2017;10(4):e003612. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.116.003612
30. Borlaug BA, Schaff HV, Pochettino A, Pedrotty DM, Asirvatham SJ, Abel MD et al. Pericardiotomy Enhances Left Ventricular Diastolic Reserve with Volume Loading in Humans: Implications for the Surgical Management of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Circulation*. 2018;138(20):2295–7. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.036006
31. Guazzi M, Vicenzi M, Arena R, Guazzi MD. Pulmonary Hypertension in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: A Target of Phosphodiesterase-5 Inhibition in a 1-Year Study. *Circulation*. 2011;124(2):164–74. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.983866
32. Hachobian M, Cohen MC, Atherton D, Wirth JA. Right Ventricular Exercise Echocardiographic Predictors of Worsened Clinical Status in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension. A4996. American Thoracic Society 2011 International Conference, May 13-18, 2011. Denver Colorado. DOI: 10.1164/ajrccm-conference.2011.183.1_MeetingAbstracts.A4996. [Av. at: https://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/ajrccm-conference.2011.183.1_MeetingAbstracts.A4996]
33. Redfield MM, Chen HH, Borlaug BA, Semigran MJ, Lee KL, Lewis G et al. Effect of phosphodiesterase-5 inhibition on exercise capacity and clinical status in heart failure with preserved ejection fraction: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;309(12):1268–77. DOI: 10.1001/jama.2013.2024
34. Hoendermis ES, Liu LCY, Hummel YM, van der Meer P, de Boer RA, Berger RMF et al. Effects of sildenafil on invasive haemodynamics and exercise capacity in heart failure patients with preserved ejection fraction and pulmonary hypertension: a randomized controlled trial. *European Heart Journal*. 2015;36(38):2565–73. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv336
35. Olson TP, Johnson BD, Borlaug BA. Impaired Pulmonary Diffusion in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *JACC: Heart Failure*. 2016;4(6):490–8. DOI: 10.1016/j.jchf.2016.03.001
36. Melenovsky V, Andersen MJ, Andress K, Reddy YN, Borlaug BA. Lung congestion in chronic heart failure: haemodynamic, clinical, and prognostic implications: Congestion and pulmonary haemodynamics in HF. *European Journal of Heart Failure*. 2015;17(11):1161–71. DOI: 10.1002/ejhf.417
37. Hoepfer MM, Meyer K, Rademacher J, Fuge J, Welte T, Olsson KM. Diffusion Capacity and Mortality in Patients with Pulmonary Hypertension Due to Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *JACC: Heart Failure*. 2016;4(6):441–9. DOI: 10.1016/j.jchf.2015.12.016
38. Borlaug BA, Melenovsky V, Russell SD, Kessler K, Pacak K, Becker LC et al. Impaired Chronotropic and Vasodilator Reserves Limit Exercise Capacity in Patients with Heart Failure and a Preserved Ejection Fraction. *Circulation*. 2006;114(20):2138–47. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.632745
39. Abudiyab MM, Redfield MM, Melenovsky V, Olson TP, Kass DA, Johnson BD et al. Cardiac output response to exercise in relation to metabolic demand in heart failure with preserved ejection fraction. *European Journal of Heart Failure*. 2013;15(7):776–85. DOI: 10.1093/eurjhf/hft026
40. Ennezat PV, Lefetz Y, Maréchaux S, Six-Carpentier M, Deklunder G, Montaigne D et al. Left Ventricular Abnormal Response During Dynamic Exercise in Patients with Heart Failure and Preserved Left Ventricular Ejection Fraction at Rest. *Journal of Cardiac Failure*. 2008;14(6):475–80. DOI: 10.1016/j.cardfail.2008.02.012
41. Tatière-Kesri L, Tatière J-M, Logeart D, Beauvais F, Cohen Solal A. Increased Proximal Arterial Stiffness and Cardiac Response with Moderate Exercise in Patients with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;59(5):455–61. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.10.873
42. Lewis GD, Lachmann J, Camuso J, Lepore JJ, Shin J, Martinovic ME et al. Sildenafil Improves Exercise Hemodynamics and Oxygen Uptake in Patients with Systolic Heart Failure. *Circulation*. 2006;115(1):59–66. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.626226
43. Melenovsky V, Al-Hiti H, Kazdova L, Jabor A, Syrovatka P, Malek I et al. Transpulmonary B-Type Natriuretic Peptide Uptake and Cyclic Guanosine Monophosphate Release in Heart Failure and Pulmonary Hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;54(7):595–600. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.05.021
44. Mahmud A, Hennessy M, Feely J. Effect of sildenafil on blood pressure and arterial wave reflection in treated hypertensive men. *Journal of Human Hypertension*. 2001;15(10):707–13. DOI: 10.1038/sj.jhh.1001244
45. Kawaguchi M, Hay I, Fetis B, Kass DA. Combined Ventricular Systolic and Arterial Stiffening in Patients with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: Implications for Systolic and Diastolic Reserve Limitations. *Circulation*. 2003;107(5):714–20. DOI: 10.1161/01.CIR.0000048123.22359.A0
46. Kitzman DW, Herrington DM, Brubaker PH, Moore JB, Eggebeen J, Haykowsky MJ. Carotid Arterial Stiffness and Its Relationship to Exercise Intolerance in Older Patients with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *Hypertension*. 2013;61(1):112–9. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.00163
47. Hundley WG, Kitzman DW, Morgan TM, Hamilton CA, Darty SN, Stewart KP et al. Cardiac cycle-dependent changes in aortic area and distensibility are reduced in older patients with isolated diastolic heart failure and correlate with exercise intolerance. *Journal of the American College of Cardiology*. 2001;38(3):796–802. PMID: 11527636
48. Reddy YNV, Andersen MJ, Obokata M, Koepp KE, Kane GC, Melenovsky V et al. Arterial Stiffening with Exercise in Patients with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;70(2):136–48. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.05.029
49. Chantler PD, Lakatta EG, Najjar SS. Arterial-ventricular coupling: mechanistic insights into cardiovascular performance at rest and during exercise. *Journal of Applied Physiology*. 2008;105(4):1342–51. DOI: 10.1152/jappphysiol.90600.2008
50. Leite-Moreira AF, Correia-Pinto J. Load as an acute determinant of end-diastolic pressure-volume relation. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2001;280(1):H51–9. DOI: 10.1152/ajpheart.2001.280.1.H51
51. Borlaug BA, Melenovsky V, Redfield MM, Kessler K, Chang H-J, Abraham TP et al. Impact of Arterial Load and Loading Sequence on Left Ventricular Tissue Velocities in Humans. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;50(16):1570–7. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.07.032
52. Chirinos JA, Segers P, Rietzschel ER, De Buyzere ML, Raja MW, Claessens T et al. Early and Late Systolic Wall Stress Differentially Relate to Myocardial Contraction and Relaxation in Middle-Aged Adults: The Asklepion Study. *Hypertension*. 2013;61(2):296–303. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.00530
53. Gillebert TC, Leite-Moreira AF, De Hert SG. Relaxation–Systolic Pressure Relation: A Load-Independent Assessment of Left Ventricular Contractility. *Circulation*. 1997;95(3):745–52. DOI: 10.1161/01.CIR.95.3.745
54. Takimoto E, Soergel DG, Janssen PML, Stull LB, Kass DA, Murphy AM. Frequency- and Afterload-Dependent Cardiac Modulation In Vivo by Troponin I With Constitutively Active Protein Kinase A Phosphorylation Sites. *Circulation Research*. 2004;94(4):496–504. DOI: 10.1161/01.RES.0000117307.57798.F5
55. Solomon SD, Janardhanan R, Verma A, Bourgoun M, Daley WL, Purkayastha D et al. Effect of angiotensin receptor blockade and antihypertensive drugs on diastolic function in patients with hyper-

- tension and diastolic dysfunction: a randomised trial. *The Lancet*. 2007;369(9579):2079–87. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)60980-5
56. Shah SJ, Lam CSP, Svedlund S, Saraste A, Hage C, Tan R-S et al. Prevalence and correlates of coronary microvascular dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction: PROMIS-HFpEF. *European Heart Journal*. 2018;39(37):3439–50. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy531
57. Paulus WJ, Tschope C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62(4):263–71. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.02.092
58. Rider OJ, Francis JM, Ali MK, Holloway C, Pegg T, Robson MD et al. Effects of Catecholamine Stress on Diastolic Function and Myocardial Energetics in Obesity. *Circulation*. 2012;125(12):1511–9. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.069518
59. Kozakova M, Fraser AG, Buralli S, Magagna A, Salvetti A, Ferrannini E et al. Reduced Left Ventricular Functional Reserve in Hypertensive Patients with Preserved Function at Rest. *Hypertension*. 2005;45(4):619–24. DOI: 10.1161/01.HYP.0000158838.34131.30
60. Mohammed SF, Hussain S, Mirzoyev SA, Edwards WD, Maleszewski JJ, Redfield MM. Coronary Microvascular Rarefaction and Myocardial Fibrosis in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Circulation*. 2015;131(6):550–9. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.009625
61. Gan L-M, Wikström J, Fritsche-Danielson R. Coronary Flow Reserve from Mouse to Man—from Mechanistic Understanding to Future Interventions. *Journal of Cardiovascular Translational Research*. 2013;6(5):715–28. DOI: 10.1007/s12265-013-9497-5
62. Rowell LB. Human cardiovascular control. -New York: Oxford University Press; 500 p. ISBN 978-0-19-507362-1
63. Middlekauff HR. Making the Case for Skeletal Myopathy as the Major Limitation of Exercise Capacity in Heart Failure. *Circulation: Heart Failure*. 2010;3(4):537–46. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.903773
64. Dhakal BP, Malhotra R, Murphy RM, Pappagianopoulos PP, Baggish AL, Weiner RB et al. Mechanisms of Exercise Intolerance in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: The Role of Abnormal Peripheral Oxygen Extraction. *Circulation: Heart Failure*. 2015;8(2):286–94. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001825
65. Bhella PS, Prasad A, Heinicke K, Hastings JL, Arbab-Zadeh A, Adams-Huet B et al. Abnormal haemodynamic response to exercise in heart failure with preserved ejection fraction. *European Journal of Heart Failure*. 2011;13(12):1296–304. DOI: 10.1093/eurjhf/hfr133
66. Haykowsky MJ, Kouba EJ, Brubaker PH, Nicklas BJ, Eggebeen J, Kitzman DW. Skeletal Muscle Composition and Its Relation to Exercise Intolerance in Older Patients with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *The American Journal of Cardiology*. 2014;113(7):1211–6. DOI: 10.1016/j.amjcard.2013.12.031
67. Haykowsky MJ, Brubaker PH, John JM, Stewart KP, Morgan TM, Kitzman DW. Determinants of Exercise Intolerance in Elderly Heart Failure Patients with Preserved Ejection Fraction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;58(3):265–74. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.02.055
68. Haykowsky MJ, Brubaker PH, Morgan TM, Kritchevsky S, Eggebeen J, Kitzman DW. Impaired Aerobic Capacity and Physical Functional Performance in Older Heart Failure Patients with Preserved Ejection Fraction: Role of Lean Body Mass. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*. 2013;68(8):968–75. DOI: 10.1093/gerona/glt011
69. Leite-Moreira AF, Lourenço AP, Roncon-Albuquerque R, Henriques-Coelho T, Amorim MJ, Almeida J et al. Diastolic tolerance to systolic pressures closely reflects systolic performance in patients with coronary heart disease. *Basic Research in Cardiology*. 2012;107(2):251. DOI: 10.1007/s00395-012-0251-y
70. Heinonen I, Bucci M, Kempainen J, Knuuti J, Nuutila P, Boushel R et al. Regulation of subcutaneous adipose tissue blood flow during exercise in humans. *Journal of Applied Physiology*. 2012;112(6):1059–63. DOI: 10.1152/jappphysiol.00732.2011
71. Kitzman DW, Nicklas BJ, Kraus WE, Lyles MF, Eggebeen J, Morgan TM et al. Skeletal muscle abnormalities and exercise intolerance in older patients with heart failure and preserved ejection fraction. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2014;306(9):H1364–70. DOI: 10.1152/ajpheart.00004.2014
72. Molina AJA, Bharadwaj MS, Van Horn C, Nicklas BJ, Lyles MF, Eggebeen J et al. Skeletal Muscle Mitochondrial Content, Oxidative Capacity, and Mfn2 Expression Are Reduced in Older Patients with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction and Are Related to Exercise Intolerance. *JACC: Heart Failure*. 2016;4(8):636–45. DOI: 10.1016/j.jchf.2016.03.011
73. Bowen TS, Rolim NPL, Fischer T, Baekkerud FH, Medeiros A, Werner S et al. Heart failure with preserved ejection fraction induces molecular, mitochondrial, histological, and functional alterations in rat respiratory and limb skeletal muscle: Skeletal muscle dysfunction in HFpEF. *European Journal of Heart Failure*. 2015;17(3):263–72. DOI: 10.1002/ejhf.239
74. Ather S, Chan W, Bozkurt B, Aguilar D, Ramasubbu K, Zachariah AA et al. Impact of noncardiac comorbidities on morbidity and mortality in a predominantly male population with heart failure and preserved versus reduced ejection fraction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;59(11):998–1005. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.11.040
75. Kitzman DW, Haykowsky MJ. Invited editorial commentary for American Heart Journal mechanisms of exercise training in heart failure with preserved ejection fraction: Central disappointment and peripheral promise. *American Heart Journal*. 2012;164(6):807–9. DOI: 10.1016/j.ahj.2012.09.002
76. Kitzman DW, Brubaker PH, Morgan TM, Stewart KP, Little WC. Exercise Training in Older Patients with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: A Randomized, Controlled, Single-Blind Trial. *Circulation: Heart Failure*. 2010;3(6):659–67. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.110.958785
77. Edelmann F, Gelbrich G, Düngen H-D, Fröhling S, Wachter R, Stahrenberg R et al. Exercise Training Improves Exercise Capacity and Diastolic Function in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;58(17):1780–91. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.06.054
78. Pandey A, Parashar A, Kumbhani DJ, Agarwal S, Garg J, Kitzman D et al. Exercise training in patients with heart failure and preserved ejection fraction: meta-analysis of randomized control trials. *Circulation: Heart Failure*. 2015;8(1):33–40. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001615
79. Haykowsky MJ, Brubaker PH, Stewart KP, Morgan TM, Eggebeen J, Kitzman DW. Effect of Endurance Training on the Determinants of Peak Exercise Oxygen Consumption in Elderly Patients with Stable Compensated Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;60(2):120–8. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.02.055
80. Edelmann F, Bobenko A, Gelbrich G, Hasenfuss G, Herrmann-Lingen C, Duvinage A et al. Exercise training in Diastolic Heart Failure (Ex-DHF): rationale and design of a multicentre, prospective, randomized, controlled, parallel group trial: Exercise training in Diastolic Heart Failure (Ex-DHF). *European Journal of Heart Failure*. 2017;19(8):1067–74. DOI: 10.1002/ejhf.862
81. Willis MS, Patterson C. Proteotoxicity and Cardiac Dysfunction — Alzheimer's Disease of the Heart? *New England Journal of Medicine*. 2013;368(5):455–64. DOI: 10.1056/NEJMr1106180
82. Shah SJ. Matchmaking for the Optimization of Clinical Trials of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62(15):1339–42. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.07.010

Обзор поступил 10.01.19 (Received 10.01.19)

Рябов В. В.¹, Гомбожапова А. Э.¹, Роговская Ю. В.¹,
Ребенкова М. С.¹, Алексеева Я. В.¹, Кжышковска Ю. Г.²

¹ – ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН»,
НИИ кардиологии, 634012, Томск, ул. Киевская, д. 111а,

² – ФГАОУ высшего образования «Национальный исследовательский
Томский государственный университет», 634050, г. Томск, пр. Ленина, д.36

ВОСПАЛЕНИЕ КАК УНИВЕРСАЛЬНОЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЗВЕНО ПОВРЕЖДЕНИЯ, РЕПАРАЦИИ И РЕГЕНЕРАЦИИ ПРИ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ. ОТ ЭКСПЕРИМЕНТА К КЛИНИКЕ

Ключевые слова: воспаление, моноциты/макрофаги, острый коронарный синдром,
ремоделирование сердца, сердечная недостаточность, таргетная терапия

Ссылка для цитирования: Рябов В. В., Гомбожапова А. Э., Роговская Ю. В., Ребенкова М. С., Алексеева Я. В., Кжышковска Ю. Г. Воспаление как универсальное патогенетическое звено повреждения, репарации и регенерации при остром коронарном синдроме. От эксперимента к клинике. Кардиология. 2019;59(8S):15–23

РЕЗЮМЕ

Взгляды на теорию атерогенеза и развитие его осложнений претерпели многочисленные изменения. На сегодняшний день мы наблюдаем различные патологические процессы – атеросклероз, повреждение атеросклеротической бляшки и острый инфаркт миокарда (ИМ), постинфарктную репарацию миокарда и сердечную недостаточность, в патогенезе которых «сквозным» направлением является воспалительная реакция. В статье обсуждаются вопросы применения знаний о клеточно-молекулярных основах воспаления в патогенезе острого коронарного синдрома (ОКС) и его осложнений – полученный опыт и перспективы.

Ryabov V. V.¹, Gombozhapova A. E.¹, Rogovskaya Yu. V.¹,
Rebenkova M. S.¹, Alekseeva Ya. V.¹, Kzhyshkowska Yu. G.²

¹ – Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Science,
Cardiology Research Institute, Kievskaya 111a, Tomsk 634012,

² – National Research Tomsk State University, Lenin Avenue 36, Tomsk, 634050

INFLAMMATION AS A UNIVERSAL PATHOGENETIC LINK BETWEEN INJURY, REPAIR AND REGENERATION, IN ACUTE CORONARY SYNDROME. FROM EXPERIMENT TO CLINIC

Keywords: inflammation, monocytes/macrophages, acute coronary syndrome, cardiac remodeling, heart failure, targeted therapy

For citation: Ryabov V. V., Gombozhapova A. E., Rogovskaya Yu. V., Rebenkova M. S., Alekseeva Ya. V., Kzhyshkowska Yu. G. Inflammation as a universal pathogenetic link between injury, repair and regeneration, in acute coronary syndrome. From experiment to clinic. Kardiologiya. 2019;59(8S):15–23

SUMMARY

Theory of atherogenesis and its complications underwent numerous changes. Today we observe that inflammation is a universal pathogenetic link between various processes such as atherosclerosis, rupture of atherosclerotic plaques and following myocardial infarction, post-infarction cardiac repair and heart failure. This review discusses examples, difficulties, and prospects of implementation of anti-inflammatory therapies in management of acute coronary syndrome and its complications.

Information about the corresponding author: Gombozhapova A. E., e-mail: gombozhapova@gmail.com

Введение

Острый коронарный синдром (ОКС), включающий ИМ с подъемом сегмента ST, ИМ без подъема сегмента ST и нестабильную стенокардию, по-прежнему характеризуется высокими показателями заболеваемости и смертности [1].

В основе развития ОКС лежат атеросклероз и его осложнения в виде изъязвления атеросклеротической бляшки и последующего тромбоза. На протяжении предшествующего столетия наиболее признанной и распространенной являлась ХС теория атеросклероза. Параллельно с ней, несколько медленней, раз-

вивалась и воспалительная концепция заболевания. Однако только по мере усовершенствования лабораторных и инструментальных методов диагностики связь воспаления и атеросклероза стала очевидной. Несовершенство ХС теории при этом подчеркнуло факт наличия тяжелого атеросклеротического поражения у пациентов с отсутствием нарушения липидного обмена. Более того, дополнительным фактором, укрепившим интерес к воспалительной концепции атеросклероза, явилось открытие плеiotропных эффектов статинов, а именно их иммунотропного и противовоспалительного действия [2]. Наличие противовоспалительных свойств статинов в виде снижения уровня маркеров воспаления было продемонстрировано в ряде крупных рандомизированных исследований. Закономерным стал вопрос о том, что же в большей степени обуславливает положительные результаты применения статинов в профилактике и лечении атеросклероза – гиполипидемическое или же их противовоспалительное действие.

Острый коронарный синдром является одним из наиболее тяжелых осложнений атеросклероза. Большинство недавних успехов в области медикаментозной терапии ОКС было достигнуто за счет действия на тромботический компонент развития данного состояния. Тем не менее, несмотря на применение антиагрегантной и реперфузионной терапии, частота ОКС и его осложнений остается высокой [3, 4]. В ходе поиска новых терапевтических стратегий были получены данные о повышенном уровне системного маркера воспаления – высокочувствительного С-реактивного белка – в течение нескольких месяцев после острого коронарного события и его связи с развитием СН и высоким уровнем смертности. Эти наблюдения привели к изучению воспаления, как основного механизма дестабилизации атеросклеротической бляшки. В последующем появились сведения о возможности использования дополнительных воспалительных биомаркеров – сывороточного амилоида А, рецепторов интерлейкина-6 (ИЛ-6), интерлейкина-1 (ИЛ-1) и других, как предикторов повторных ишемических событий [5, 6].

Одним из основных осложнений острого ИМ является развитие СН. Следует подчеркнуть, что современные методики инвазивного и медикаментозного лечения реализовали свой потенциал по ограничению размера некроза и улучшению функции миокарда у больных во время и после ИМ [7]. Даже в случае выполнения всех рекомендаций по лечению ИМ с подъемом сегмента ST у трети больных наблюдается прогрессирующее ремоделирование сердца, завершающееся развитием СН. У остальных пациентов неблагоприятное

ремоделирование либо отсутствует, либо имеет обратимый характер, либо наблюдается в отдаленные сроки заболевания [4]. Морфологические изменения, развивающиеся в ответ на гибель кардиомиоцитов, как в очаге некроза и перинфарктной зоне, так и в отдаленных участках миокарда, имеют хорошо изученную временную последовательность. В то же время процессы заживления инфарктированного участка и ремоделирования миокарда в каждом случае могут протекать по-разному, в том числе и в сходных клинических ситуациях при равных условиях: размер инфаркта, локализация, время от начала клиники до начала лечения, стратегия лечения, сопутствующая патология, возраст пациента. В одних случаях в раннем периоде развиваются смертельные осложнения; в других – формируется аневризма ЛЖ, диффузная дилатация его полости с развитием ремоделирования сердца и ХСН; в третьих – отмечается благоприятное течение заболевания. Таким образом, в результате накопления данных и новых знаний, касающихся СН, произошла эволюция взглядов на патофизиологические модели формирования и прогрессирования этого синдрома: кардиальная, кардиоренальная, циркуляторная, нейрогуморальная, цитокиновая [8]. Совершенствование и развитие медицинских технологий позволили перейти к изучению хронического асептического воспаления и его последствий, как клеточно-молекулярной основы постинфарктного ремоделирования сердца [9]. Работы, посвященные анализу клинико-морфологических и лабораторных параллелей выраженности воспалительного процесса в участке инфаркта и перинфарктной зоне, изучению состояния внеклеточного матрикса, помогли определить ряд предикторов неблагоприятного исхода заболевания. Однако механизм развития неблагоприятного ремоделирования миокарда до сих пор остается во многом не ясным [10], и на сегодняшний день, по-прежнему, одной из важнейших и неразрешенных проблем в патофизиологии является оценка характера воспалительной реакции, развивающейся в миокарде в ответ на острое ишемическое повреждение.

Воспаление в стратегии терапии ОКС: взлеты, падения и перспективы

В совокупности мы наблюдаем различные патологические процессы – атеросклероз, повреждение атеросклеротической бляшки и острый ИМ, постинфарктную репарацию миокарда и СН, в патогенезе которых «сквозным» направлением является воспалительная реакция. Безусловно, вопросов остается больше, чем ответов. Что является пусковым механизмом и ключевыми звеньями воспаления? Насколько универ-

сальна эта воспалительная реакция? Можно и нужно ли управлять воспалением?

Накоплено большое количество данных по изучению воспаления как клеточно-молекулярной основы развития сердечно-сосудистой патологии. Тем не менее большинство полученных результатов не нашли нового инструмента – выхода в прикладное значение. Одной из немаловажных причин является тот факт, что многие результаты были получены в экспериментальных исследованиях. Часто это являлось единственной возможностью изучить сложные клеточно-молекулярные механизмы атерогенеза и его осложнений. Примером является применение клеточной терапии при ИМ. После получения многообещающих данных в исследованиях, проведенных на животных, последовала стремительная попытка трансляции результатов в клинику. Вместе с тем, в настоящее время использование клеточных технологий у пациентов с ИМ все еще остается предметом дискуссий [11]. Как оказалось, положительные результаты, полученные в эксперименте, не воспроизводятся в той же степени в клинике (табл. 1 [11]). При этом отсутствуют данные о влиянии клеточной

терапии на конечные точки и результаты, которые были бы получены в рамках доказательной медицины. Сохраняют свою актуальность вопросы, касающиеся механизмов действия клеточной терапии, источника и подготовки клеток, времени и способа их доставки, оценки клинической ситуации, при которой клеточная терапия может являться эффективным и безопасным методом лечения.

Необходимо сказать, что поиск новых методов лечения пациентов с ИМ не ограничивался лишь клеточными технологиями. С целью улучшения прогноза у этой группы больных в течение последних нескольких десятилетий было исследовано множество лекарственных молекул, направленных на механизмы воспаления, принимающих участие в каскаде ОКС (табл. 2). К сожалению, история большинства данных молекул повторила историю клеточной терапии – многообещающие результаты по снижению уровня маркеров воспаления и уменьшению размера инфаркта, полученные в моделях на животных и на доклинических фазах исследований, потерпели неудачу в крупных клинических исследованиях.

Таблица 1. Рандомизированные исследования по влиянию клеточной терапии на процесс постинфарктного ремоделирования миокарда, адаптировано из [11]

Название исследования	Год	Число пациентов	Тип клеток	Результат
REGENT	2009	200	ККМ	Отсутствие влияния на ФВ ЛЖ, КСО и КДО ЛЖ
HEBE	2011	200	КММ	Отсутствие влияния на ФВ ЛЖ через 4 месяца
REPAIR-AMI	2006	187	КММ	Увеличение ФВ ЛЖ на 2,5% через 4 месяца; отсутствие влияния на КДО ЛЖ
BOOST	2009	124	КММ	Отсутствие влияния на КДО ЛЖ на всех контрольных точках в течение 5 лет наблюдения
ASTAMI	2009	100	КММ	Отсутствие влияния на КДО ЛЖ на всех контрольных точках в течение 3 лет наблюдения
FINCELL	2008	77	КММ	Увеличение ФВ ЛЖ на 5% через 6 месяцев

КДО – конечный диастолический объем; ККМ – клетки костного мозга; КСО – конечный систолический объем.

Таблица 2. Исследования противовоспалительных стратегий, направленных на улучшение прогноза у больных ОКС, адаптировано из [4]

Мишень	Механизм	Лекарственное средство	Название исследования
Секреторная ФЛ А2	Неспецифический ингибитор активности секреторной ФЛ А2	Вареспладиб	FRANSIS, VISTA-16
Липопротеин-ассоциированная ФЛ А2	Прямой селективный ингибитор липопротеин-ассоциированной ЛП А2	Дарапладиб	ACS: SOLID-TIMI
C5 компонент комплемента	Моноклональные АТ к C5 компоненту комплемента	Пекселизумаб	COMPLY, COMMA, APEX AMI
P-селектин	Высокоспецифичные АТ к P-селектину	Инклакумаб	SELECT-ACS
P38 МАПК	Селективный ингибитор P38 МАПК	Лосмапимод	LATITUDE-TIMI 60
ИЛ-1β	Моноклональные АТ к ИЛ-1β	Канакиумаб	CANTOS

АТ – антитела; ИЛ – интерлейкин; МАПК – митоген-активируемая протеинкиназа; ФЛ – фосфолипаза.

На сегодня лишь канакинумаб – противовоспалительный агент, представляющий собой высокоаффинные человеческие моноклональные антитела к ИЛ-1 β , согласно промежуточным результатам исследования CANTOS продемонстрировал влияние на снижение частоты повторных сердечно-сосудистых событий у пациентов, перенесших ИМ и имеющих уровень высокочувствительного С-реактивного белка ≥ 2 мг/л [12]. И вновь потенциальными объяснениями неудачи применения противовоспалительных стратегий лечения ИМ служат несовершенные экспериментальные модели заболевания и недостаточное понимание роли воспаления в патогенезе ИБС и ОКС. Таким образом, мы сталкиваемся с барьером в виде недостатка понимания клеточно-молекулярных механизмов воспалительной реакции, протекающей при ОКС, что, в свою очередь, ведет к отсутствию успеха в разработке новых терапевтических стратегий. Однако настоящий факт не должен быть сигналом для прекращения исследований по изучению воспаления, как «сквозного» звена патогенеза ССЗ. Напротив, он может быть расценен как основной вызов в области современной фундаментальной кардиологии. Так, успешным и обнадеживающим примером может служить использование в онкологии методов диагностики, подбора терапии и непосредственно методов лечения, основанных на клеточно-молекулярных технологиях.

Механизмы постинфарктной репарации и регенерации миокарда: роль системы врожденного иммунитета

Неоднозначные результаты клеточной терапии у пациентов с ИМ и накопление данных, подтверждающих факт того, что сердце человека не является постмитотическим органом, не способным к регенерации, привели к активному изучению эндогенных процессов, участвующих в репарации и регенерации миокарда [13]. При этом понимание механизмов как одного, так и другого процесса может являться фундаментальной основой для разработки терапевтических стратегий по восстановлению инфарктированного миокарда.

В последние годы предметом научного интереса стали клетки врожденного иммунитета – моноциты/макрофаги, как в здоровых тканях, так и при различной патологии. Этот интерес был всегда, однако современные приборы и технологии позволили по-новому подойти к изучению особенностей жизнедеятельности и функционирования этих клеток [14]. В отношении патогенеза ОКС макрофаги стали предметом научного интереса благодаря их важной роли в переходе воспалительной фазы постинфарктного восстановления миокарда в регенераторную.

Сердце состоит из нескольких типов клеток, включая кардиомиоциты. Это сердечные фибробласты, эндотелиальные, гладкомышечные клетки. В дополнение к основным типам клеток в физиологических условиях в сердце присутствуют и резидентные макрофаги, происходящие из эритромиелоидных предшественников желточного мешка. Точная функция резидентных сердечных макрофагов не установлена, однако принято считать, что они выполняют такие же витальные функции в поддержании гомеостаза, как и в других органах: фагоцитоз, регуляция ангиогенеза, образование соединительной ткани [15]. Другой пул мигрирующих макрофагов инфильтрирует тот или иной орган при повреждении. Так, острая ишемия миокарда и гибель кардиомиоцитов запускает воспалительную реакцию, одним из компонентов которой является миграция моноцитов периферической крови к очагу повреждения и их дифференцировка в макрофаги. С целью описания основных функциональных состояний макрофагов они были разделены на две субпопуляции: классически активированные/провоспалительные/М1 макрофаги и альтернативно активированные/противовоспалительные/М2 макрофаги.

В ответ на острую ишемию миокарда первыми инфарктированный миокард инфильтрируют нейтрофилы, их количество достигает пика через сутки от начала заболевания. В исследованиях по моделированию ИМ у мышей было показано, что воспалительные Ly6C^{high} моноциты мигрируют в миокард позже нейтрофилов и достигают своего пика к 3-им суткам заболевания [16]. Привлечение или «рекрутирование» Ly6C^{high} моноцитов происходит путем их взаимодействия с MCP-1/CCR2-хемокиновым рецептором. Воспалительные моноциты, дифференцируясь в макрофаги, экспрессируют на своей поверхности характерные биомаркеры. Одним из наиболее широко изученных маркеров М1 клеток является CD80. М1 макрофаги секретируют провоспалительные цитокины, катепсины и матриксные металлопротеиназы. Основной функцией этих клеток является элиминирование клеточного дебриса и апоптотических клеток, что является необходимым условием для начала процесса репарации. В фазу репарации (начиная с 4-х суток ИМ) количество М1 макрофагов уменьшается и увеличивается количество М2 (Ly6C^{low}) клеток [16]. Данная субпопуляция макрофагов более гетерогенна. Среди макрофагов М2 выделяют несколько функциональных подтипов. Так, М2а возникают в ответ на стимуляцию ИЛ-4 и ИЛ-13; М2b – в ответ на действие иммунных комплексов, липополисахаридов и/или ИЛ-1 β ; М2с макрофаги – в ответ на стимуляцию ИЛ-10, трансформирующего фактора роста бета (transforming growth factor beta, TGF- β)

и глюкокортикоидов [17]. Эти подтипы макрофагов также различаются набором поверхностных маркеров (CD163, CD206, стабиллин-1 и рядом других) и секретируемых цитокинов. М2 макрофаги регулируют процесс ангиогенеза посредством фактора роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF) и процесс образования соединительной ткани посредством TGF- β . При этом деплеция Ly6C^{high} и Ly6C^{low} клеток с использованием клодронатных липосом показала важность в благополучном течении постинфарктной репарации не какой-либо одной из субпопуляций, а именно координированного двухфазного ответа про- и противовоспалительных макрофагов [18].

Сходная двухфазная реакция моноцитов периферической крови наблюдалась и у пациентов с ИМ. В раннем периоде ИМ возрастало количество воспалительных CD14+CD16- моноцитов, которое достигало пика на день 2,6. Далее наблюдалось повышение CD14+CD16+ моноцитов, имеющее пик в регенераторную фазу на день 4,8 [19].

Таким образом, своевременное разрешение воспаления, то есть замещение Ly6C^{high} макрофагов Ly6C^{low} клетками, является необходимым условием для благоприятного течения постинфарктной репарации миокарда. Чрезмерная активация одной из субпопуляций, в свою очередь, приводит к экспрессии фактора некроза опухоли- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α), пролонгированной воспалительной реакции и повреждению тканей, воздействуя как на внеклеточный матрикс, так и на кардиомиоциты [20, 21]. В эксперименте показано, что у ApoE-/- мышей нарушался процесс разрешения постинфарктного воспаления [22]. Это выражалось в персистирующей инфильтрации воспалительных Ly6C^{high} клеток, развитии дилатации ЛЖ и СН. Клинические данные показали положительную корреляцию между высоким содержанием CD14+CD16- воспалительных моноцитов периферической крови в острую фазу ИМ и последующим развитием дилатации камер сердца и СН [19].

Таким образом, при остром ИМ воспаление развивается в ответ на некроз кардиомиоцитов и является универсальной биологической реакцией – типовым патологическим процессом, который завершается фазой репарации/регенерации. Моноциты/макрофаги и резидентные макрофаги являются ключевыми участниками воспалительной реакции, секретируют про- и противовоспалительные факторы, фагоцитируют погибшие клетки, способствуют формированию соединительной ткани, выделяют факторы ангиогенеза и фиброгенеза. Во многом моноциты/макрофаги определяют процесс ремоделирования сердца, выделяя эластазу, коллагеназу и гиалуронидазу, а также

воздействуя на процессы апоптоза и пролиферации кардиомиоцитов.

Фенотипическая гетерогенность сердечных макрофагов в постинфарктной регенерации миокарда: трансляция в клинику

На сегодняшний день результаты экспериментальных исследований, изучающих роль субпопуляций макрофагов в процессе репарации миокарда, пока не нашли своего отражения в клинических работах. Фенотипические характеристики, молекулярный профиль и функциональная роль этих клеток у пациентов с ИМ остаются малоизвестными.

В качестве возможной модели для изучения макрофагов в клинических условиях нами предложен протокол по исследованию сердечных макрофагов у больных фатальным ИМ при помощи иммуногистохимического анализа с использованием биомаркеров данных клеток. В качестве основного маркера макрофагов был использован CD68, в качестве классических маркеров М2 макрофагов – CD163 и CD206, а в качестве дополнительного маркера М2 макрофагов – стабиллин-1 [23].

В результате нашего исследования мы наблюдали бифазный ответ сердечных макрофагов в ответ на острую ишемию миокарда [24]. Отличием от реакции, развивающейся в экспериментальной модели ИМ у мышей, являлась выраженная и продолжительная CD68+, CD163+, CD206+ и стабиллин-1+ макрофагальная инфильтрация на поздних сроках ИМ. Данное наблюдение может быть результатом различий между моделью, полученной на животных, и исследованием, выполненным на клиническом материале. Более того, мы не можем исключить возможность влияния таких факторов, как продолжающаяся ишемия, обширное повреждение миокарда, коморбидность пациентов. Несмотря на то, что М2 макрофаги создают условия для процессов заживления и репарации, длительное воздействие повреждающего фактора может приводить к чрезмерной активации М2 клеток и трансформировать их в антагонистов тканевого заживления. Одна из наших гипотез состоит в том, что дисбаланс в функционировании М1 и М2 макрофагов влечет за собой развитие неблагоприятного ремоделирования сердца, в основе которого лежит хроническое асептическое воспаление, смешанное с неконтролируемым фиброзом. Сходная динамика стабиллин-1+, CD163+ и CD206+ макрофагов говорит об их принадлежности к макрофагам М2 типа. При этом во всех группах и зонах количественно преобладали CD163+ клетки, что позволило нам сделать вывод о гетерогенности М2 макрофагов.

Поиск новых терапевтических мишеней для ограничения постинфарктного ремоделирования сердца является важным направлением в современной кардиологии. Полученные данные представляют собой шаг к трансляции экспериментальных данных о субпопуляциях сердечных макрофагов в постинфарктной репарации миокарда в клинические. Результаты работы подтверждают перспективность дальнейшего изучения макрофагов, их фенотипов, механизмов активации и поляризации с целью разработки методов определения степени и типа воспаления в миокарде, а также с целью применения свойств и функций данных клеток, как возможных терапевтических мишеней регенеративной медицины.

Макрофаги как потенциальная терапевтическая мишень

Интересным и активно изучающимся аспектом в настоящее время является феномен пластичности макрофагов. В эксперименте доказана возможность трансформации одного фенотипа макрофагов в другой (M1 в M2) в зависимости от стадии воспаления, воздействия цитокинов и других сигнальных молекул, секретируемых клетками окружения. Именно поэтому в настоящее время классификация макрофагов, подразделяющая их на M1 и M2 типы, считается достаточно упрощенной. Все шире признается, что ткани содержат более широкий спектр субпопуляций макрофагов, обладающих различными свойствами и функциональными характеристиками [25]. В зоне ИМ происходит пространственная и временная регуляция экспрессии различных цитокинов, хемокинов, факторов роста, что может влиять на фенотип макрофагов и приводить к последующему образованию их различных субпопуляций. Принимая во внимание то, что для обеспечения оптимальных условий рубцевания и предотвращения развития неблагоприятного ремоделирования миокарда необходимо своевременное подавление и сдерживание воспалительных сигналов, возникает вопрос о факторах, способных приводить к дефектам и отклонениям в пространственной и временной регуляции постинфарктной воспалительной реакции [26]. Учитывая гетерогенность, многофункциональность и возможность перепрограммирования одного фенотипа макрофагов в другой, вполне закономерно, что они привлекают к себе пристальное внимание как потенциальная целевая клетка – терапевтическая мишень, которая может изменять процесс репарации и структурно-функциональной перестройки сердца во время и после ИМ.

Важно отметить, что данное направление имеет особенности, которые следуют из физиологии клеток иммунной системы. Макрофаги играют решающую

роль в поддержании гомеостаза и защите организма от инфекций, а потому любая терапия должна быть специфичной для «негативных» фенотипов/функций макрофагов, точно дозированной и тщательно контролируемой, во избежание нарушения системной регуляции иммунного ответа.

Несмотря на сложные механизмы функционирования макрофагов, использование этих клеток в качестве таргетной терапии открывает широкие возможности. В исследовании по использованию липидных наночастиц для доставки малых интерферирующих РНК к моноцитам был продемонстрирован результат в виде блокирования CCR2-хемокинового рецептора, что, в свою очередь, приводило к подавлению «рекрутирования» воспалительного пула клеток и уменьшению реперфузионного повреждения миокарда у мышей [27]. В другой работе у ApoE-/- мышей с ИМ инъекция наночастиц с малыми интерферирующими РНК приводила к быстрому разрешению воспалительной реакции в миокарде и уменьшению проявлений СН [22]. Вполне возможно, что, этот подход применим к «пришлым» моноцитам/макрофагам, но не к резидентным клеткам. Другим вариантом воздействия на моноциты/макрофаги может стать попытка манипулирования фенотипом клеток. Однако для этого требуется четкое понимание механизмов, обеспечивающих переход от воспалительных к противовоспалительным фенотипам макрофагов. В настоящее время одним из основных рассматриваемых «переключателей» фенотипа является транскрипционный фактор IRF5 (регуляторный фактор интерферона 5). В изолированных макрофагах блокирование IRF5 приводило к сдвигу воспалительных M1-макрофагов в сторону альтернативно активированного фенотипа M2 [28]. У мышей с ИМ блокирование IRF5 приводило к супрессии генов, ассоциированных с M1-фенотипом макрофагов, и к снижению частоты развития постинфарктной СН [29].

Заключение

Мы наблюдаем различные патологические процессы сердечно-сосудистого континуума – атерогенез, повреждение атеросклеротической бляшки, ишемическое повреждение миокарда, постинфарктную репарацию миокарда, ремоделирование сердца, в патогенезе которых принимает участие воспалительная реакция. На сегодня накоплено большое количество знаний о роли воспаления в развитии кардиоваскулярной патологии. Тем не менее большинство из них не нашли своего отражения в клинической практике. Мы столкнулись с барьером в виде несовершенства экспериментальных моделей и недостатка понимания клеточно-молекулярных механизмов воспалительной реакции, что, в свою

Уверенное движение к целям гиполипидемической терапии^{1, 2}



**Контроль уровня
холестерина,
сопоставимый с оригинальным
розувастатином¹**



**Поддержка пациента
на пути приверженности терапии^{3, 4}**



**Большая упаковка
10 мг №90
3 месяца доступной терапии^{3, 4}**



25
ЛЕТ
ДОВЕРИЯ

SANDOZ A Novartis
Division

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

МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ (ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ) РАБОТНИКОВ.



RU1901952420

ТОРГОВОЕ НАИМЕНОВАНИЕ: Сувардио®, **МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ:** розувастатин, **РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР:** ЛП-003023, **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** первичная гиперхолестеринемия по классификации Фредриксона (тип IIa, включая семейную гетерозиготную гиперхолестеринемия) или смешанная гиперхолестеринемия (тип IIb) в качестве дополнения к диете, когда диета и другие немедикаментозные методы лечения оказываются недостаточными; семейная гомозиготная гиперхолестеринемия в качестве дополнения к диете и другой липидснижающей терапии (например, ЛПНП-аферез), или в случаях, когда подобная терапия недостаточно эффективна; гипертриглицеридемия (IV тип по классификации Фредриксона) в качестве дополнения к диете; для замедления прогрессирования атеросклероза в качестве дополнения к диете у пациентов, которым показана терапия для снижения концентрации общего ХС и ХС-ЛПНП; первичная профилактика основных сердечно-сосудистых осложнений (инсульта, инфаркта, нестабильной стенокардии, артериальной реваскуляризации) у взрослых пациентов без клинических признаков ишемической болезни сердца (ИБС), но с повышенным риском ее развития (возраст старше 50 лет у мужчин, старше 60 лет у женщин, повышенная концентрация С-реактивного белка (≥ 2 мг/л) при наличии как минимум одного дополнительного фактора риска, такого как артериальная гипертензия, низкая концентрация ХС-ЛПВП, курение, семейный анамнез раннего начала ИБС), **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** для суточной дозы 5 мг, 10 мг и 20 мг – повышенная чувствительность к розувастатину или любому из компонентов препарата; заболевания печени в активной фазе, включая стойкое повышение активности «печеночных» трансаминаз, а также любое повышение активности «печеночных» трансаминаз в сыворотке крови более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы (ВГН); тяжелые нарушения функции почек (КК менее 30 мл/мин); миопатия; одновременный прием циклоспорина; беременность, период грудного вскармливания; применение у пациентов, predisposed к развитию миотоксических осложнений; дефицит лактазы, непереносимость лактозы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции (препарат содержит лактозу); возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены). Для суточной дозы 40 мг повышенная чувствительность к розувастатину или любому из компонентов препарата; заболевания печени в активной фазе, включая стойкое повышение активности «печеночных» трансаминаз, а также любое повышение активности «печеночных» трансаминаз в сыворотке крови более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы (ВГН); наличие факторов риска развития миопатии/рабдомиолиза; почечная недостаточность умеренной степени тяжести (КК < 60 мл/мин); гипотиреоз; миопатия в анамнезе, включая наследственные; миотоксичность на фоне приема других ингибиторов ТМГ-КоА-редуктазы или фибратов в анамнезе; чрезмерное употребление алкоголя; состояния, которые могут приводить к повышению плазменной концентрации розувастатина; одновременный прием фибратов; применение у пациентов монголоидной расы; одновременный прием циклоспорина; беременность, период грудного вскармливания; применение у пациентов, predisposed к развитию миотоксических осложнений; дефицит лактазы, непереносимость лактозы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции (препарат содержит лактозу); возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены), **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:** внутрь в любое время суток, независимо от приема пищи. Таблетку не разжевывать, не измельчать, проглатывать целиком, запивая водой. До начала терапии препаратом Сувардио® пациент должен начать соблюдать стандартную гиполипидемическую диету и продолжать соблюдать ее в течение всего периода терапии. Дозу препарата Сувардио® подбирают индивидуально с учетом целевых показателей концентрации холестерина и индивидуального терапевтического ответа на проводимую терапию. Рекомендуемая начальная доза препарата Сувардио® составляет 5 мг или 10 мг 1 раз в сутки как для пациентов, ранее не принимавших статины, так и для пациентов, переведенных на прием данного препарата после терапии другими ингибиторами ТМГ-КоА-редуктазы. При выборе начальной дозы следует руководствоваться концентрацией холестерина и возможным риском развития сердечно-сосудистых осложнений у данного пациента, а также следует оценить потенциальный риск развития побочных эффектов. При необходимости через 4 недели можно скорректировать дозу препарата. В связи с возможным развитием побочных эффектов при приеме дозы 40 мг по сравнению с более низкими дозами препарата окончательное титрование до максимальной дозы 40 мг следует проводить только у пациентов с тяжелой формой гиперхолестеринемии и высоким риском возникновения сердечно-сосудистых осложнений (особенно у пациентов с наследственной гиперхолестеринемией), у которых при приеме дозы в 20 мг не была достигнута целевая концентрация холестерина и которые будут находиться под врачебным наблюдением. При назначении дозы 40 мг рекомендовано тщательное наблюдение врача. Не рекомендуется назначение дозы 40 мг пациентам, ранее не обращавшимся к врачу. **ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ.** Со стороны нервной системы: часто – головная боль, головокружение. Нарушения со стороны эндокринной системы: часто – сахарный диабет 2-го типа. Со стороны пищеварительной системы: часто – запор, тошнота, боль в области живота. Лабораторные показатели: повышение активности креатинфосфокиназы (КФК), концентрации глюкозы, гликированного гемоглобина, билирубина в плазме крови, активности гамма-глutamилтрансферазы, щелочной фосфатазы, нарушения функции щитовидной железы. Прочие: часто – астенический синдром, гинекомастия, периферические отеки. Нарушения со стороны мочевыделительной системы: при приеме розувастатина может наблюдаться протеинурия. Изменения содержания белка в моче (от отсутствия до наличия следовых количеств до уровня ++ и выше) наблюдаются менее чем у 1% пациентов, принимающих розувастатин в дозе 10 мг и 20 мг, и примерно у 3%, принимающих препарат в дозе 40 мг. Нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани: часто – миалгия. **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ.** Розувастатин, как и другие ингибиторы ТМГ-КоА-редуктазы, следует с особой осторожностью назначать пациентам с имеющимися факторами риска миопатии/рабдомиолиза. Рекомендуется проинформировать пациентов о необходимости незамедлительно сообщать врачу о случаях неожиданного появления мышечных болей, мышечной слабости или спазмах, особенно в сочетании с недомоганием или лихорадкой! Через 2–4 недели после начала лечения и/или при повышении дозы препарата необходим контроль показателей липидного обмена (при необходимости требуется коррекция дозы). Определение показателей функции печени рекомендуется проводить до и через 3 месяца после начала лечения. Возможны взаимодействия с другими лекарственными препаратами (см. соответствующий раздел инструкции). Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами: необходимо соблюдать осторожность при управлении автотранспортными средствами, занятиях потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстрых психомоторных реакций (риск развития головокружения).

1. Александров М.В. и др. Фармакоэкономический анализ использования статинов на раннем этапе реабилитации пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда. 2018. Лечебное дело, 82-89.
2. Catapano, A.L., Graham, I., De Backer, G., Wiklund, O., Chapman, M.J., Dreier, H., ... & Behr, Z. (2016). 2016 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias. European heart journal, 37(39), 2999-3058.
3. По данным Ellis, J.J. et al. Suboptimal statin adherence and discontinuation in primary and secondary prevention populations. J Gen Med. 2004 Jun 9(6):638-645.
4. По данным IMS Health (ООО «Айкьювита Солонсхи») от 28.11.2018. Сувардио в дозировке 10 мг №28 и 20 мг №28 является самым доступным среди розувастатинов европейского производства на российском рынке (средняя цена в ретейле 437,09 руб. за упаковку 10 мг; 518,70 руб. за упаковку 20 мг в сравнении с минимальной ценой другого розувастатина европейского производства 536,21 руб. и 745,36 руб. соответственно).

GO FOR GOAL cholesterol control for life = ДВИЖЕНИЕ К ЦЕЛИ. Контроль холестерина в течение жизни.

очередь, привело к отсутствию успеха в разработке новых диагностических и терапевтических стратегий. Должно ли это стать сигналом для того, чтобы прекратить исследование воспаления, как «сквозного» звена патогенеза ССЗ? Безусловно, нет. Тот прогресс, который был сделан в отношении изучения данного направления в относительно короткие сроки, наряду с открытием способности миокарда к регенерации, является фактом, который доказывает перспективность дальнейших исследований.

Понимание клеточно-молекулярных основ воспалительной реакции в развитии сердечно-сосудистой патологии может стать прорывом в разработке новых методов профилактики, диагностики, лечения ОКС и его осложнений; может явиться ступенью в переходе к персонализированной медицине. Тот факт, что медицинская помощь, основанная на национальных и международных рекомендациях, эффективная на популяционном уровне, беспомощна в оценке индивидуальной чувствительности к тем или иным заболеваниям и ответам на терапевтические вмешательства, стал очевидным. Научные решения, предлагающие методы персонализации медицины, являются приоритетными направлениями международного здравоохранения. Активно развивается парадигма, основанная на принципах системной медицины, которая рассматривает организм человека как «network of networks», дословно – как «сеть, состоящую из сетей» [30]. Согласно данной концепции, каждый биологический уровень – от геномного до молекулярного, клеточного, органного и, наконец, организменного – может быть представлен

в виде сетей, состоящих из специфических компонентов и их взаимодействий. Возвращаясь к кардиологии, все ключевые механизмы сердечно-сосудистого континуума – кардиопротекция, воспаление, межклеточное взаимодействие, ангиогенез, кардиомиогенез, клеточная пролиферация, «старение» сердца – могут быть органично представлены в рамках парадигмы системной медицины [31].

В настоящее время сложно оценить и предсказать как будущее концепции системной медицины, так и дальнейшее развитие направления, посвященного изучению воспаления в развитии кардиоваскулярной патологии. Тем не менее современная ситуация, сложившаяся в кардиологии – реализация потенциала современных методов диагностики и лечения при сохраняющихся высоких показателях заболеваемости и смертности – делает дебаты относительно ценности изучаемых механизмов патогенеза ССЗ и потенциальной эффективности новых терапевтических стратегий бессмысленными и определяет актуальность фундаментальных исследований по изучению воспаления в патогенезе ССЗ на различных биологических уровнях. Условием успешности развития данного направления является проведение междисциплинарных исследований и взаимодействие фундаментальной, трансляционной и прикладной составляющих научного поиска.

Конфликт интересов.

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Federal State Statistics Service. Health in Russia. 2017. Statistical book. – М.: Rosstat; 170 p. [Russian: Здравоохранение в России. 2017. Статистический сборник. – М.: Росстат, 2017. – 170с. Доступно на: http://www.gks.ru/free_doc/doc_2017/zdrav17.pdf]. ISBN 978-5-89476-448-1
2. Oesterle A, Laufs U, Liao JK. Pleiotropic Effects of Statins on the Cardiovascular System. *Circulation Research*. 2017;120(1):229–43. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.308537
3. Tobbia P, Brodie B, Witzensbichler B, Metzger C, Guagliumi G, Yu J et al. Adverse event rates following primary PCI for STEMI at US and non-US hospitals: three-year analysis from the HORIZONS-AMI trial. *EuroIntervention*. 2013;8(10):1134–42. DOI: 10.4244/EIJV8I10A176
4. Markov V.A., Ryabov V.V., Vyshlov E.V., Ryabova T.R., Shurupov V.S., Oyunarov E.O. et al. Postinfarction heart remodeling after acute myocardial infarction and pharmacoinvasive reperfusion and enhanced external counterpulsation. – Томск: STT; 244 p. [Russian: Марков В.А., Рябов В.В., Вышлов Е.В., Рябова Т.Р., Шурупов В.С., Оюнаров Э.О. и др. Особенности ремоделирования сердца после инфаркта миокарда при фармакоинвазивных методах реперфузии и усиленной наружной контрпульсации. – Томск: STT; 2014. – 244с]. ISBN 978-5-93629-516-4
5. Rymer JA, Newby LK. Failure to Launch: Targeting Inflammation in Acute Coronary Syndromes. *JACC: Basic to Translational Science*. 2017;2(4):484–97. DOI: 10.1016/j.jacbts.2017.07.001
6. Seropian IM, Toldo S, Van Tassell BW, Abbate A. Anti-Inflammatory Strategies for Ventricular Remodeling Following ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;63(16):1593–603. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.01.014
7. Montecucco F, Carbone F, Schindler TH. Pathophysiology of ST-segment elevation myocardial infarction: novel mechanisms and treatments. *European Heart Journal*. 2016;37(16):1268–83. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv592
8. Tanai E, Frantz S. Pathophysiology of Heart Failure. In *Comprehensive Physiology*. – Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc.; 2015. – P. 187-214. ISBN: 978-0-470-65071-4. In: *Comprehensive Physiology* Terjung R, editor -Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc.;
9. Christia P, Frangogiannis NG. Targeting inflammatory pathways in myocardial infarction. *European Journal of Clinical Investigation*. 2013;43(9):986–95. DOI: 10.1111/eci.12118
10. Frangogiannis NG. The inflammatory response in myocardial injury, repair, and remodelling. *Nature Reviews Cardiology*. 2014;11(5):255–65. DOI: 10.1038/nrcardio.2014.28

11. Tompkins BA, Natsumeda M, Balkan W, Hare JM. What Is the Future of Cell-Based Therapy for Acute Myocardial Infarction. *Circulation Research*. 2017;120(2):252–5. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.310340
12. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, MacFadyen JG, Chang WH, Ballantyne C et al. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *New England Journal of Medicine*. 2017;377(12):1119–31. DOI: 10.1056/NEJMoa1707914
13. Snyder RJ, Lantis J, Kirsner RS, Shah V, Molyneaux M, Carter MJ. Macrophages: A review of their role in wound healing and their therapeutic use: Review of macrophages in wound healing. *Wound Repair and Regeneration*. 2016;24(4):613–29. DOI: 10.1111/wrr.12444
14. Fujii K, Wang J, Nagai R. Cardioprotective function of cardiac macrophages. *Cardiovascular Research*. 2014;102(2):232–9. DOI: 10.1093/cvr/cvu059
15. Nahrendorf M, Swirski FK. Monocyte and Macrophage Heterogeneity in the Heart. *Circulation Research*. 2013;112(12):1624–33. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.113.300890
16. Nahrendorf M, Swirski FK, Aikawa E, Stangenberg L, Wurdinger T, Figueiredo J-L et al. The healing myocardium sequentially mobilizes two monocyte subsets with divergent and complementary functions. *The Journal of Experimental Medicine*. 2007;204(12):3037–47. DOI: 10.1084/jem.20070885
17. Braga TT, Agudelo JSH, Camara NOS. Macrophages During the Fibrotic Process: M2 as Friend and Foe. *Frontiers in Immunology*. 2015;6:602. DOI: 10.3389/fimmu.2015.00602
18. Murray PJ, Wynn TA. Protective and pathogenic functions of macrophage subsets. *Nature Reviews Immunology*. 2011;11(11):723–37. DOI: 10.1038/nri3073
19. Tsujioka H, Imanishi T, Ikejima H, Kuroi A, Takarada S, Tanimoto T et al. Impact of Heterogeneity of Human Peripheral Blood Monocyte Subsets on Myocardial Salvage in Patients with Primary Acute Myocardial Infarction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;54(2):130–8. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.04.021
20. Ismail MA, Hamid T, Bansal SS, Patel B, Kingery JR, Prabhu SD. Remodeling of the Mononuclear Phagocyte Network Underlies Chronic Inflammation and Disease Progression in Heart Failure: Critical Importance of the Cardiosplenic Axis. *Circulation Research*. 2014;114(2):266–82. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.113.301720
21. Anzai A, Anzai T, Nagai S, Maekawa Y, Naito K, Kaneko H et al. Regulatory Role of Dendritic Cells in Postinfarction Healing and Left Ventricular Remodeling. *Circulation*. 2012;125(10):1234–45. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.052126
22. Mahley RW. Apolipoprotein E: from cardiovascular disease to neurodegenerative disorders. *Journal of Molecular Medicine*. 2016;94(7):739–46. DOI: 10.1007/s00109-016-1427-y
23. Gombozhapova A.E., Rogovskaya Yu.V., Rebenkova M.S., Kzhyshkowska J.G., Ryabov V.V. Phenotypic heterogeneity of cardiac macrophages during wound healing following myocardial infarction: perspectives in clinical research. *Siberian Medical Journal (Tomsk)*. 2018;33 (2):70–6. [Russian: Гомбожапова А.Э., Роговская Ю.В., Ребенкова М.С., Кзышковская Ю.Г., Рябов В.В. Фенотипическая гетерогенность сердечных макрофагов в постинфарктной регенерации миокарда: перспективы клинических исследований. *Сибирский медицинский журнал (Томск)*. 2018;33(2):70–6]. DOI: 10.29001/2073-8552-2018-33-2-70-76
24. Ryabov V, Gombozhapova A, Rogovskaya Y, Kzhyshkowska J, Rebenkova M, Karpov R. Cardiac CD68+ and stabilin-1+ macrophages in wound healing following myocardial infarction: From experiment to clinic. *Immunobiology*. 2018;223(4–5):413–21. DOI: 10.1016/j.imbio.2017.11.006
25. Ginhoux F, Schultze JL, Murray PJ, Ochando J, Biswas SK. New insights into the multidimensional concept of macrophage ontogeny, activation and function. *Nature Immunology*. 2016;17(1):34–40. DOI: 10.1038/ni.3324
26. Shiraishi M, Shintani Y, Shintani Y, Ishida H, Saba R, Yamaguchi A et al. Alternatively activated macrophages determine repair of the infarcted adult murine heart. *Journal of Clinical Investigation*. 2016;126(6):2151–66. DOI: 10.1172/JCI85782
27. Majmudar MD, Keliher EJ, Heidt T, Leuschner F, Truelove J, Sena BF et al. Monocyte-Directed RNAi Targeting CCR2 Improves Infarct Healing in Atherosclerosis-Prone Mice. *Circulation*. 2013;127(20):2038–46. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.000116
28. Krausgruber T, Blazek K, Smallie T, Alzabin S, Lockstone H, Sahgal N et al. IRF5 promotes inflammatory macrophage polarization and TH1-TH17 responses. *Nature Immunology*. 2011;12(3):231–8. DOI: 10.1038/ni.1990
29. Courties G, Heidt T, Sebas M, Iwamoto Y, Jeon D, Truelove J et al. In Vivo Silencing of the Transcription Factor IRF5 Reprograms the Macrophage Phenotype and Improves Infarct Healing. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;63(15):1556–66. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.11.023
30. Trachana K, Bargaje R, Glusman G, Price ND, Huang S, Hood LE. Taking Systems Medicine to Heart. *Circulation Research*. 2018;122(9):1276–89. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.117.310999
31. Broughton KM, Wang BJ, Firouzi F, Khalafalla F, Dimmeler S, Fernandez-Aviles F et al. Mechanisms of Cardiac Repair and Regeneration. *Circulation Research*. 2018;122(8):1151–63. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.117.312586

Обзор поступил 09.11.18 (Received 09.11.18)

Айсанов З. Р., Чучалин А. Г., Калманова Е. Н.

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

ХРОНИЧЕСКАЯ ОБСТРУКТИВНАЯ БОЛЕЗНЬ ЛЕГКИХ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ КОМОРБИДНОСТЬ

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, нарушения ритма, фибрилляция предсердий, хроническая обструктивная болезнь легких, коморбидность, полиморбидность

Ссылка для цитирования: Айсанов З. Р., Чучалин А. Г., Калманова Е. Н.

Хроническая обструктивная болезнь легких и сердечно-сосудистая коморбидность. Кардиология. 2019;59(8S):24–36

РЕЗЮМЕ

В последние годы пришло большее понимание гетерогенности и сложности хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) с точки зрения интегральной клинической оценки тяжести, патофизиологии и взаимосвязи с другой патологией. Типичный пациент ХОБЛ страдает в среднем 4 и более сопутствующими заболеваниями и каждый день примерно треть пациентов принимают от 5 до 10 различных препаратов. Механизмы взаимодействия ХОБЛ и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) включают влияние системного воспаления, гипервоздушности (гиперинфляции) легких и бронхиальной обструкции. Риск развития ССЗ у пациентов с ХОБЛ в среднем в 2–3 раза выше, чем у лиц сопоставимого возраста в общей популяции даже с учетом риска табакокурения. Распространенность ишемической болезни сердца, сердечной недостаточности и нарушений ритма среди больных ХОБЛ значительно выше, чем в общей популяции. В статье подробно обсуждается безопасность назначения различных групп препаратов для терапии ССЗ у пациентов с ХОБЛ. Достичь успеха в понимании и ведении пациентов с ХОБЛ и ССЗ возможно при использовании интегрального мультидисциплинарного подхода.

Aisanov Z. R., Chuchalin A. G., Kalmanova E. N.

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

CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE AND CARDIOVASCULAR COMORBIDITY

Keywords: coronary heart disease, chronic heart failure, rhythm disturbances, atrial fibrillation, chronic obstructive pulmonary disease, comorbidity, polymorbidity

For citation: Aisanov Z. R., Chuchalin A. G., Kalmanova E. N.

Chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular comorbidity. Kardiologiya. 2019;59(8S):24–36

SUMMARY

In recent years, a greater understanding of the heterogeneity and complexity of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) has come from the point of view of an integrated clinical assessment of severity, pathophysiology, and the relationship with other pathologies. A typical COPD patient suffers on average 4 or more concomitant diseases and every day about a third of patients take from 5 to 10 different drugs. The mechanisms of the interaction of COPD and cardiovascular disease (CVD) include the effects of systemic inflammation, hyperinflation (hyperinflation) of the lungs and bronchial obstruction. The risk of developing CVD in patients with COPD is on average 2–3 times higher than in people of a comparable age in the general population, even taking into account the risk of smoking. The prevalence of coronary heart disease, heart failure, and rhythm disturbances among COPD patients is significantly higher than in the general population. The article discusses in detail the safety of prescribing various groups of drugs for the treatment of CVD in patients with COPD. Achieving success in understanding and managing patients with COPD and CVD is possible using an integrated multidisciplinary approach.

Information about the corresponding author: Aisanov Z. R., e-mail: aisanov@mail.ru

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) характеризуется персистирующим и обычно прогрессирующим ограничением воздушного потока, связанным с различными ФР, главным из которых является табакокурение. Хорошо известна все возрастающая роль этой патологии в общей структуре основных причин заболеваемости и смертности [1].

Следует отметить, что в последние годы пришло большее понимание гетерогенности и сложности этого заболевания с точки зрения интегральной клинической оценки тяжести, патофизиологии и взаимосвязи с другой патологией. Новые подходы к классификации болезни и оценке тяжести, появившиеся в последних международных и отечественных рекомендациях, основаны на том, что степень

бронхиальной обструкции недостаточно взаимосвязана с такими важными характеристиками, как обострения, качество жизни, вероятность смертельного исхода [2–4].

Хроническая обструктивная болезнь легких – это болезнь второй половины жизни и типичный пациент ХОБЛ страдает в среднем 4 и более сопутствующими заболеваниями и каждый день примерно треть пациентов принимают от 5 до 10 различных препаратов [5, 6]. В связи с этим важным является определение значимости той или иной сопутствующей патологии для течения ХОБЛ. Сопутствующее заболевание можно считать значимым для течения основной патологии (ХОБЛ), если:

- заболевание влияет на течение и прогноз ХОБЛ и наоборот [7],
- частота и влияние на смертность со стороны сопутствующей патологии превосходит ожидаемую в общей популяции больных ХОБЛ [8],
- или наличие сопутствующего заболевания является частью определенного фенотипа ХОБЛ [9].

Масштабы проблемы сочетания ХОБЛ и ССЗ во многом определяются распространенностью каждой из этих патологий в отдельности и тем, что между этими заболеваниями много общего. Для ХОБЛ и ССЗ существуют общие ФР, главным из которых является табакокурение.

Механизмы взаимовлияния ХОБЛ и ССЗ

Влияние системного воспаления

Хотя легкие считаются основным органом-мишенью для фактора курения, хорошо известно, что и другие системы также поражаются при табакокурении, в частности, сердечно-сосудистая система [10–12]. Кроме того, снижение легочной функции тесно взаимосвязано с повышенным риском развития СН [13–15], ИМ [16], фибрилляции предсердий (ФП) [17]. Другими общими ФР ХОБЛ и ССЗ являются возраст и нарушение здорового образа жизни (физическая активность, питание и др.). Однако не до конца ясным остается вопрос: что общего у ХОБЛ и сердечной патологии, помимо ФР? Системное воспаление, по всей вероятности, играет важную роль. Повышенный уровень воспалительных маркеров, таких как С-реактивный белок и различные цитокины, играет значимую роль в развитии атеросклероза, ИБС, СН и ФП [18]. Содержание тех же самых воспалительных маркеров повышено и у многих больных ХОБЛ [19]. Более того, частота обострений при ХОБЛ связана с более выраженным воспалением и повышенным риском развития ИМ [20, 21]. Однако развитие любого хронического заболевания – это сложный процесс, зависящий от многих факторов, который трудно объяснить каким-либо одним механизмом. Кроме того, на сегодняшний день недостаточно данных, подтверждающих, что подавление воспаления

может предотвращать ХОБЛ в сочетании или без сочетания с другими заболеваниями.

Индивидуумы, восприимчивые к повреждению, вызванному поллютантами и курением, могут страдать как сердечным, так и легочным заболеванием. Как легочное заболевание может вносить вклад в заболевание сердца, так и кардиальная патология может способствовать развитию легочной.

Легкие во многих случаях являются входными воротами при воздействии поллютантов, но не местом главных событий. Периоды повышенной загрязненности воздуха имеют прямую связь с повышенной смертностью от сердечно-сосудистых причин [22–24]. Целый ряд механизмов может объяснить то, как патогенные частицы или газы могут приводить к ССЗ через легочное воспаление. Существует, как минимум, 3 механизма: 1) легочное воспаление приводит к нестабильности вегетативной нервной системы и предрасполагает к аритмиям; 2) продукция воспалительных цитокинов в легких (например, интерлейкина-6) приводит к гиперкоагуляционным состояниям и тромбозам; 3) и наконец, воспалительный процесс в легких через высвобождение циркулирующих цитокинов, таких как гранулоцитарно-макрофагальный колоние-стимулирующий фактор, может приводить к повышению количества циркулирующих лейкоцитов и/или их активации. Это, в свою очередь, может предрасполагать к воспалительному разрыву атероматозных бляшек [25–28].

Хорошо известна роль воспаления в развитии атеросклероза. Но интересным является то, как основной ФР ХОБЛ – «патогенные частицы или газы» в соответствии с определением GOLD (Global Initiative for chronic Obstructive Lung Disease – Глобальной Инициативы по Хронической обструктивной болезни легких) – играет роль в развитии и прогрессировании ХОБЛ. Маркером влияния загрязненного воздуха на легочную ткань является наличие альвеолярных макрофагов, содержащих частицы <10 мкм в более чем 5% площади цитоплазмы [26]. В данном экспериментальном исследовании на кроликах была выявлена достоверная корреляция между альвеолярными макрофагами, фагоцитирующими частицы, и объемом атеросклеротического поражения ствола левой коронарной артерии, правой коронарной артерии и аорты.

Влияние гипервоздушности (гиперинфляции) легких

Повышение воздушности легких является одним из наиболее важных патофизиологических маркеров ХОБЛ, проявляющимся снижением переносимости физической нагрузки и повышенным риском смерти [29, 30]. Синдром гипервоздушности приводит к уплощению куполов диафрагмы, ее дисфункции, нарушению механики дыхания и документируется увеличением уровня показателей статических объемов при проведении боди-

плетизмографического исследования (функциональной остаточной емкости, остаточного объема, общей емкости легких и уменьшением показателя емкости вдоха) [31, 32].

Увеличение размеров легких вследствие гипервоздушности оказывает компрессионное воздействие на сердечную мышцу, создавая неблагоприятные условия для ее деятельности и затрудняя осуществление ею насосной функции. В ряде исследований было показано, что повышение тяжести ХОБЛ и появление эмфиземы связано со снижением размеров сердца при рентгенологическом исследовании [33–35]. Почти 40 лет назад был широко распространен термин – микрокардия, который считался рентгенологическим признаком эмфиземы [34].

Больные ХОБЛ с отношением показателей емкость вдоха/общая емкость вдоха $<0,25$ характеризовались нарушением диастолического наполнения ЛЖ и общей функции ПЖ. Нарушение процесса диастолического наполнения ЛЖ было тесно взаимосвязано со снижением толерантности к физической нагрузке при проведении кардио-респираторного нагрузочного теста и уменьшением показателей кислородного пульса, что подтверждало кардиальный механизм ограничения физической работоспособности [36]. Позднее было показано, что основной причиной снижения толерантности к физической нагрузке является нарушение процесса диастолического наполнения ЛЖ [37]. Пр продемонстрирована также тесная взаимосвязь тяжести ХОБЛ по классификации GOLD и основных размеров камер сердца: площадей правого и левого предсердий, диаметра ПЖ, конечно-диастолического диаметра ЛЖ [37].

Роль бронхиальной обструкции

Бронхиальная обструкция или сужение просвета бронхиального дерева, функционально проявляющиеся ограничением воздушного потока, являются обязательным условием документирования диагноза ХОБЛ.

В крупных популяционных исследованиях было показано, что низкая легочная функция, проявляющаяся снижением показателя объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁), связана с повышенным риском сердечно-сосудистой смертности [38]. В эпидемиологическом исследовании NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) пациенты с ИБС и низким уровнем ОФВ₁ имели в 5 раз более высокий риск смертельного исхода. Объединенный анализ исследований показал, что на каждые 10% снижения ОФВ₁ смертность от ССЗ увеличивается на 28%, что указывает на тесную связь между сердечно-сосудистой смертностью и низкой легочной функцией. Данные еще двух когортных исследований с включением более 5 000 участников показали, что отношение шансов (ОШ) наличия сердечно-сосудистой патологии достигало 1,7 у лиц с диагностированной

ной ХОБЛ (стадия GOLD1). Показатель ОШ возрастал у больных ХОБЛ в стадии GOLD2 до 2,2 и до 2,4 у пациентов категорий GOLD3–4 [7]. Эти данные демонстрируют тесную взаимосвязь шанса возникновения сердечно-сосудистой патологии и тяжести нарушения легочной функции. Важно то, что подобная ассоциация была продемонстрирована для всего спектра ССЗ, включая цереброваскулярную патологию, застойную СН и нарушения ритма, и отмечается уже на ранних стадиях заболевания [39]. Например, СН отмечалась у 12,1% участников, страдающих ХОБЛ, в исследовании NHANES (1998–2008 гг.) по сравнению с 3,9% без диагноза ХОБЛ и у 7% участников в других крупных когортных исследованиях [2].

Распространенность сердечно-сосудистой патологии среди больных ХОБЛ

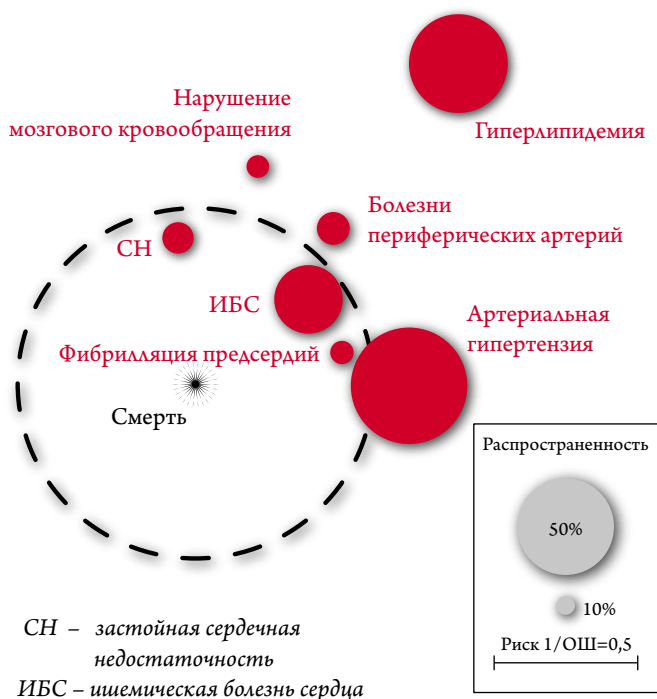
У больных ХОБЛ риск развития ССЗ в среднем в 2–3 раза выше, чем у лиц сопоставимого возраста в общей популяции даже с учетом риска табакокурения [40]. В рамках крупного многоцентрового наблюдательного исследования, проведенного в 17 кардиологических клиниках Японии, было показано, что распространенность ограничения воздушного потока при спирометрии и подходящее под определение ХОБЛ было выявлено у 995 кардиологических больных с курением в анамнезе [41]. Общая распространенность фиксированной бронхиальной обструкции (подтвержденной соотношением спирометрических показателей ОФВ₁/форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) после 4-х ингаляций сальбутамола), характерной для ХОБЛ, составляла 27,0%, и у 87,7% из этих пациентов диагноз ХОБЛ ранее не был поставлен.

Сердечно-сосудистая коморбидность практически с одинаковой частотой встречается при различной тяжести ХОБЛ, но часто не диагностируется и не лечится. Ранее было показано, что около 40% больных с легкой и среднетяжелой ХОБЛ умирали из-за сердечно-сосудистой патологии, что в 8–10 раз чаще смертельных исходов в этой же группе вследствие дыхательной недостаточности [40, 42–47]. В течение 5 лет последующего наблюдения у больных ХОБЛ отмечался более высокий уровень госпитализаций и смертельных исходов, причиной которых были ИБС, инсульт и СН.

Одним из наиболее удачных схематических изображений, в наглядной форме систематизирующих и отражающих распространенность различных коморбидных состояний при ХОБЛ, и их влияние на прогноз является так называемый «коморбидом», представленный М. Divo (рис. 1).

На этой адаптированной схеме сопутствующие ССЗ имеют сферическое изображение различной величины. Размер кругов отражает распространенность каждой

Рисунок 1. «Коморбидом» – графическое изображение сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний с распространенностью более 10% в популяции больных ХОБЛ, адаптировано из [8]



из патологий в популяции больных ХОБЛ, а удаленность от центра диаграммы – влияние данной патологии на вероятность смертельного исхода, выраженное в виде 1/ОШ. В качестве ориентира распространенности представлены серые круги, размер которых отражает соответственно распространенность 50% (большой) и 10% (малый).

Приведенная схема наглядно демонстрирует, что наиболее распространенными коморбидными состояниями при ХОБЛ, условно относящимися к сердечно-сосудистой группе, являются гиперлипидемия и АГ. В то же время они играют меньшую роль в повышении вероятности смертельного исхода, чем менее распространенные ИБС, СН и нарушения ритма (ФП). Именно эти 3 последние коморбидные состояния наиболее значимы с точки зрения прогноза ХОБЛ и заслуживают отдельного более подробного обсуждения, так как по ним накоплено наибольшее количество доказательных данных.

Распространенность ИБС, СН и нарушений ритма (особенно ФП) среди больных ХОБЛ (табл. 1) значительно выше, чем в общей популяции [12, 40].

Ишемическая болезнь сердца

Между ХОБЛ и ИБС существует довольно сильная эпидемиологическая взаимосвязь, которая сохраняется и независимо от общих ФР (индекс курения, уровень ХС, АГ, ИМТ). Для обоих заболеваний характерны системное воспаление, оксидативный стресс и коагулопатия. Основным маркером воспаления является С-реактивный

белок, повышенный уровень которого одновременно способствует и повышению уровня бронхиального сопротивления, и возрастанию риска развития ИБС [48, 49]. В то же время активация иммунных клеток в атероматозных бляшках, имеющая место при ИБС, стимулирует продукцию цитокинов (интерферона γ , интерлейкина-1, фактора некроза опухоли- α и интерлейкина-6), а также воспалительных белков острой фазы (фибриногена, С-реактивного белка), которые участвуют и в воспалительной реакции бронхов при ХОБЛ [69, 70].

Несмотря на тесную взаимосвязь остается важным вопрос о связи тяжести течения ХОБЛ и частоты сопутствующей ИБС [71]. Было показано, что особенно высокий уровень ангиографически подтвержденной ИБС (59%) отмечался у больных тяжелой ХОБЛ, ожидающих легочной трансплантации [53].

В свою очередь, распространенность ХОБЛ высока у пациентов с ИБС, но, как и у пациентов с СН в кардиологической практике имеет место высокий уровень гиподиагностики ХОБЛ [72–74]. Недавно проведенное исследование показало, что ограничение воздушного потока было документировано у 30,5% больных с подтвержденной ИБС [75].

Если сравнить стабильных пациентов ХОБЛ с сопутствующей ИБС и больных без сопутствующей патологии, то для пациентов с коморбидностью характерны: более преклонный возраст, принадлежность к мужскому полу, более высокий индекс курения, более низкие качество жизни и переносимость физической нагрузки, повышенная интенсивность одышки и более длительный восстановительный период после перенесенного обострения [76, 77].

В остром периоде болезни у больных с коморбидностью могут отмечаться проявления обоих заболеваний и коронарные события могут по времени сочетаться с обострениями ХОБЛ [78–81].

Сопутствующая ХОБЛ повышает заболеваемость и смертность среди больных ИБС. Признаки повреждения миокарда и эндотелия при ХОБЛ не всегда выявляются, что приводит к гиподиагностике ИБС. Даже наличие симптоматики простого хронического бронхита повышает риск смертельного исхода от коронарных эпизодов на 50% [82]. Кроме того, во время обострения ХОБЛ повышается риск повреждения миокарда у больных с сопутствующей ИБС. Наличие сопутствующей ХОБЛ может в некоторых случаях затруднять распознавание ИМ и способствовать более поздней его диагностике [83].

Выявление ХОБЛ у пациентов с ИБС требует проведения спирометрического исследования для выявления и документирования ограничения воздушного потока [1]. В то же время спирометрическое исследование не должно проводиться у пациентов с нестабильным состоянием

Таблица 1. Распространенность сердечно-сосудистой коморбидности при ХОБЛ

Авторы, дата публикации	Страна, годы	Исследование	Число пациентов	ИБС (%)	СН (%)	Нарушения ритма (%)
Almagro et al. [48], 2010	Испания, 2007-2008	Госпитальное	503	26	27	27
Antonelli-Incalzi et al. [49], 2003	Италия, 1996-1999	Популяционное	381	16	10	–
Barr et al. [5], 2009	США, 2005-2006	Популяционное	1 003	4	<1	–
Baty et al. [50], 2013	Швейцария, 2002-2010	Госпитальное	340 948	25	11	13
Blanchette et al. [51], 2011	США, 2003-2007	Популяционное	11 674	37	9	11
Cazzola et al. [52], 2012	Италия, 2006	Популяционное	15 018	16	8	14
Curkendall et al. [53], 2006	Канада, 1997-2000	Популяционное	11 493	7	19	11
Chen et al. [54], 2009	Канада, 1999-2000	Госпитальное	108 726	26	17	15
Finkelstein et al. [55], 2009	США, 2002	Популяционное	958	16	11	29
Garcia Rodriguez et al. [56], 2009	Великобритания, 1996	Популяционное	1 927	–	7	–
Holguin et al. [57], 2005	США, 1979-2001	Госпитальное	9 864 278	15	10	–
Huiart et al. [58], 2005	Канада, 1990-1997	Популяционное	5 648	13	14	4
Kollert et al. [59], 2011	Германия, 1992-2007	Госпитальное	326	16	17	15
Konecny et al. [60], 2014	США, 2000-2009	Смешанное	3 121	64	41	–
Lange et al. [61], 2010	Дания, 2001-2003	Госпитальное	1 036	14	–	–
Lin et al. [62], 2010	США, 2001-2003	Смешанное	1 388	4	18	–
Mapel et al. [63], 2005	США, 1998	Смешанное	70 679	34	25	19
Miller et al. [2], 2013	Мультицентрическое, 2006-2010	Смешанное	2 164	9	7	13
Miniati et al. [64], 2014	Италия, 2001-2003	Смешанное	200	30	14	5
Schneider et al. [65], 2010	Великобритания, 1995-2005	Популяционное	18 361	36	16	14
Sidney et al. [66], 2005	США, 1996-1999	Смешанное	45 966	3	8	8
Sin and Man [67], 2003	США, 1988-1994	Популяционное	2 070	–	5	–
Sode et al. [68], 2011	Дания, 1980-2006	Популяционное	313 958	18	–	–

сердечно-сосудистой системы: в течение 1 недели (а лучше 1 месяца) после перенесенного ИМ [84]. Несмотря на простоту диагностических подходов, гиподиагностика ХОБЛ у больных ИБС и связанное с ней отсутствие соответствующей терапии по-прежнему остаются актуальной проблемой.

Согласно опубликованным данным примерно у 1 из 12 пациентов с тяжелым/очень тяжелым ограничением воздушного потока, госпитализированных с обострением ХОБЛ, выявляли боль в грудной клетке и/или изменения ЭКГ в динамике, соответствующие критериям ИМ [85]. Более того, имеющиеся данные демонстрируют, что повышение кардиального тропонина во время обострений ХОБЛ является независимым прогностическим маркером смертности от всех причин [86, 87]. Эти данные свидетельствуют о том, что эпизоды обострения могут быть связаны с повреждением миокарда различной степени, которое в свою очередь может играть определенную роль в будущих кардиальных событиях [88].

Открытым остается вопрос о том, возрастает ли риск развития ХОБЛ по мере усугубления тяжести сердечно-сосудистой патологии, т.к. отмечается существенная гетерогенность кардиоваскулярного риска даже в преде-

лах одной категории тяжести в соответствии с классификацией GOLD [20].

Нарушения ритма (фибрилляция предсердий)

Фибрилляция предсердий – наиболее часто встречающееся суправентрикулярное нарушение ритма в общей популяции и у больных ХОБЛ [12]. Несмотря на то, что наибольшее количество публикаций посвящено сочетанию ХОБЛ и ФП, существуют также исследования, в которых изучалось сочетание ХОБЛ с другими нарушениями ритма: предсердной тахикардией, трепетанием предсердий, желудочковой тахикардией и нарушениями проводимости [89, 90]. Распространенность ФП у больных со стабильной ХОБЛ составляет от 4,7 до 15% [91], со значительным увеличением у больных с очень тяжелой ХОБЛ (20–30%) [8].

Более того, частота ФП тесно взаимосвязана с основным спирометрическим показателем степени бронхиальной обструкции – ОФВ₁ [60].

С другой стороны, распространенность ХОБЛ среди пациентов с ФП колеблется в пределах 10–15%, достигая 65% у больных старше 65 лет [92, 93]. Обострения ХОБЛ могут быть триггерными факторами, вызывающими появление ФП, и, в свою очередь, ФП может вызывать

обострение ХОБЛ. Последняя является ФР внезапной кардиальной смерти, как в когортах пациентов с ССЗ, так и в общей популяции.

Фибрилляция предсердий в различных исследованиях являлась негативным прогностическим фактором у больных ХОБЛ в отношении качества жизни и статуса здоровья [94]; риска госпитализаций [53] и смертности от всех причин [8, 95–97].

Фибрилляция предсердий при ХОБЛ с отсутствием контроля частоты сокращения желудочков может сопровождаться одышкой и отеком легких и зачастую приниматься за обострение ХОБЛ [81]. Напротив, нарушение газообмена, гипоксия и гиперкапния, а также оксидативный стресс при обострении ХОБЛ могут быть причинами нарушения ритма [98].

Сердечная недостаточность

В соответствии с последним определением Европейского общества кардиологов СН определяется клинически как синдром, при котором пациенты имеют типичные симптомы (одышка, отеки лодыжек, усталость) и признаки (повышенное давление в яремной вене, хрипы в легких, периферические отеки), вызванные нарушением структуры и/или функции сердца, что приводит к уменьшению сердечного выброса и/или повышению внутрисердечного давления в покое или во время нагрузки [99].

Распространенность СН среди больных ХОБЛ значительно выше (10–30%) по сравнению с общей популяцией (1–2%) при оценочной годовой заболеваемости – 3,7% и ОШ 2,57 (95% доверительный интервал (ДИ): 1,90–3,47; $p < 0,0001$) [12, 40]. Также и ХОБЛ является частым сопутствующим заболеванием у больных СН и встречается, по данным разных исследований, в 13–39% [100, 101]. Кроме того, по данным недавно проведенного мета-анализа, ХОБЛ увеличивает риск смертности у больных СН (ОШ 1,24–1,7).

Пациенты со стабильной ХОБЛ и СН по сравнению с больными ХОБЛ и отсутствием СН несколько старше, включают в себя больший процент мужчин, имеют более выраженные симптомы и больше сопутствующих заболеваний [8, 102].

Причинами обострений ХОБЛ, как и острой СН, выступают различные триггерные факторы (например, респираторные инфекции и поллютанты при ХОБЛ и нарушения ритма, ОКС, гипертензия – при острой СН) [103, 104]. В то же время механизмы легочно-сердечного взаимодействия достаточно сложны и зачастую респираторные симптомы имеют как легочное, так и сердечное происхождение [79, 86]. Хроническая СН во многих случаях не выявляется у пациентов, госпитализированных по поводу обострения ХОБЛ, и служит причиной, затруд-

няющей отмену респираторной поддержки и ухудшающей общий прогноз [105, 106].

Таким образом, дифференциальный диагноз ХОБЛ у больных с СН и наоборот может представлять сложности, особенно у больных преклонного возраста, курильщиков, с выраженной одышкой в качестве основного симптома. В этом случае существенную помощь может оказать спирометрия [1, 107]. Однако проведение и корректная интерпретация спирометрического исследования у больных СН может быть затруднена, т.к. спирометрия не может быть проведена у больного с быстро нарастающей декомпенсацией и существует определенный риск гипердиагностики ХОБЛ [108]. Кроме того, даже при стабильном и эволюционном состоянии у больных СН с низкой ФВ может отмечаться 20%-е снижение как ОФВ₁, так и ФЖЕЛ по сравнению с контрольной группой, но при этом отношение ОФВ₁/ФЖЕЛ не изменяется и остается на высоком уровне, позволяющем исключить бронхиальную обструкцию [109]. Бодиплетизмография является важным дополнительным диагностическим тестом, позволяющим корректно идентифицировать ХОБЛ у больных СН с низкой ФВ [110]. Таким образом, клиническое решение, позволяющее в большинстве случаев идентифицировать ХОБЛ у этой категории больных, должно основываться на ФР и спирометрическом исследовании, проводимом в стабильной фазе заболевания, в некоторых случаях дополненным данными бодиплетизмографии.

В свою очередь, диагноз СН при ХОБЛ представляет такие же трудности из-за общности ФР и схожих клинических проявлений [109, 111, 112]. В качестве одного из основных критериев диагностики СН у больных ХОБЛ в литературе чаще всего указывается сниженная ФВ [113].

В случае же отсутствия снижения ФВ, помимо клинической картины, рекомендуется использовать следующие критерии:

- повышенные уровни натрийуретических пептидов (мозгового натрийуретического пептида (BNP) > 35 пг/мл и/или его N-терминального предшественника (NT-proBNP) > 125 пг/мл;
- объективное подтверждение структурных изменений сердца (повышение индекса массы миокарда ЛЖ или размеров левого предсердия, или диастолической дисфункции, выявленной при ЭхоКГ) [100].

В то же время сама ХОБЛ может оказывать самостоятельное влияние на кардиальную функцию, тем самым влияя на результаты диагностических тестов. Например, была установлена прямая связь между NT – proBNP и показателем ОФВ₁ у пожилых лиц, не страдающих СН [14].

Эхокардиография остается наиболее важным методом в диагностике СН, но значимой проблемой применения данного метода является существенное уменьшение раз-

меров акустического окна вследствие гипервоздушности при эмфиземе у больных ХОБЛ, приводящей к неудовлетворительному качеству получаемых изображений у 10–50% пациентов [112].

Лечение ХОБЛ с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией в пульмонологической практике

Терапия ХОБЛ в пульмонологической практике в последние годы определяется отечественными и международными клиническими рекомендациями, претерпевающими в настоящее время серьезные изменения [1]. К сожалению, во всех этих документах не уделяется достаточного внимания проблемам лечения больных ХОБЛ с коморбидными состояниями, с которыми зачастую сталкиваются врачи обеих специальностей (и кардиологи, и пульмонологи).

Основой терапии стабильной ХОБЛ являются отказ от курения, назначение бронходилатационных препаратов короткого и длительного действия (β_2 -агонистов и антихолинергиков) как по отдельности, так и в виде свободных и фиксированных комбинаций, применение комбинаций ингаляционных кортикостероидов (ИКС) и длительно действующих β_2 -агонистов (ДДБА).

Сердечно-сосудистая безопасность бронходилататоров (БД) остается предметом дискуссий особенно при сопутствующей сердечно-сосудистой патологии. Вопрос о том, могут ли БД повышать риск развития СН у больных ХОБЛ или же пациенты с ХОБЛ и сопутствующей СН имеют повышенный риск развития побочных эффектов, остается открытым. Например, результаты большинства клинических исследований свидетельствуют, что ДДБА имеют удовлетворительный профиль сердечно-сосудистой безопасности [114]. Но это не может быть полностью перенесено на пациентов с СН, у которых может наблюдаться изменение β -рецепторной системы (например, регуляция по типу отрицательной обратной связи β_1 -рецепторов при сохранении неизменного уровня β_2 -рецепторов) [115], что может приводить к большей чувствительности к инотропным эффектам. Таким образом, пациенты, принимающие ДДБА, могут с большей вероятностью быть госпитализированными или нуждаться в экстренной помощи по поводу СН, особенно в первые 2–3 недели [116]. Однако в других исследованиях данные о повышенном риске сердечно-сосудистых событий и смертельных исходов у больных СН на фоне применения ДДБА не были подтверждены [117, 118].

Похожие дискуссии ведутся в течение последних 10 лет и о профиле безопасности антихолинергических препаратов [49, 119, 120]. Короткодействующие антихолинергетики, такие как ипратропия бромид, могут незна-

чительно повышать риск развития СН [121]. Однако при применении длительнодействующих антихолинергических препаратов (ДДАХ), таких как тиотропий, гликопироний, аclidиний, умеклидиний и даже комбинации ДДБА и ДДАХ, данных о повышении риска СН получено не было [122–128].

При проведении исследований по безопасности применения ингибитора фосфодиэстеразы-4 (рофлумиласта) и ингаляционных кортикостероидов не было получено каких-либо данных о повышении риска СН [129–131]. В недавно опубликованном крупнейшем исследовании среди больных ХОБЛ с повышенным сердечно-сосудистым риском SUMMIT была подтверждена сердечно-сосудистая безопасность комбинации ИКС/ДДБА (флутиказон/фуроат/вилантерол) [132]. Однако следует отметить, что из исследования были исключены пациенты с тяжелой СН с низкой ФВ (<30%).

Таким образом, можно говорить о том, что ДДАХ видятся несколько более предпочтительными по сравнению с ДДБА для лечения больных ХОБЛ и СН с низкой ФВ [133]. Есть основания также рекомендовать тщательное наблюдение за больными ХОБЛ с СН в течение первых недель лечения БД [116], особенно с низкой ФВ. Тем не менее на сегодняшний день нет прямых доказательств того, что больные ХОБЛ должны лечиться иначе при сопутствующей СН [1].

В отношении больных ХОБЛ с сопутствующей ИБС было показано, что основные группы препаратов (ДДБА, ДДАХ, комбинации ИКС/ДДБА) эффективны и безопасны [114, 134, 135]. Кроме того, в исследовании FLAME частота развития фатальных ИМ, нестабильной стенокардии и коронарной реваскуляризации была практически идентичной между группами пациентов, получавших комбинации ДДАХ/ДДБА (индакатерол/гликопироний) и ИКС/ДДБА (флутиказон/сальметерол) [127]. В исследовании SUMMIT было показано, что частота развития ИМ и нестабильной стенокардии существенно не различалась в группах больных ХОБЛ с повышенным сердечно-сосудистым риском, получавших комбинацию ИКС/ДДБА (флутиказон/вилантерол), монокомпоненты и плацебо [132].

Наличие ФП у больных ХОБЛ не должно оказывать серьезного влияния на терапию основного заболевания. Бронходилататоры в течение многих лет считались препаратами, обладающими потенциальным аритмогенным эффектом. Однако в настоящее время существует достаточный объем доказательств, подтверждающих приемлемый профиль безопасности современных ДДБА, антихолинергиков и ИКС [136–138]. Тем не менее с осторожностью следует относиться к β_2 -агонистам короткого действия и теофиллинам, которые могут быть причиной появления ФП и ухудшать контроль частоты сокращения



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; феохромоцитома (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

желудочков [139–144]. Пероральные макролиды, которые часто назначаются при обострениях ХОБЛ, обладают способностью увеличивать продолжительность интервала QT и могут быть причиной повышенного риска возникновения нарушений ритма и внезапной кардиальной смерти.

В заключение хотелось бы подчеркнуть, что современные пациенты с ХОБЛ – это гетерогенная группа больных со сложным мультиморбидным комплексом, требующая дифференцированного подхода. Имеющиеся на сегодня

данные не могут ответить на все вопросы, которые стоят перед специалистами (как пульмонологами, так и кардиологами), сталкивающимися с такими больными в своей повседневной практике. Вместе с тем, становится очевидным, что именно интегральный мультидисциплинарный подход позволит достичь успеха в понимании и ведении этой группы пациентов.

Авторы заявляют

об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. GOLD. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD (2019 report). [Av. at: <https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2018/11/GOLD-2019-v1.7-FINAL-14Nov2018-WMS.pdf>]
2. Miller J, Edwards LD, Agustí A, Bakke P, Calverley PMA, Celli B et al. Comorbidity, systemic inflammation and outcomes in the ECLIPSE cohort. *Respiratory Medicine*. 2013;107(9):1376–84. DOI: 10.1016/j.rmed.2013.05.001
3. Hollingworth K, Müllerová H, Landis S, Aisanov Z, Davis K, Ichinose M et al. Health behaviors and their correlates among participants in the Continuing to Confront COPD International Patient Survey. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2016;11:881–90. DOI: 10.2147/COPD.S102280
4. Miravittles M, Roche N, Cardoso J, Halpin D, Aisanov Z, Kankaanranta H et al. Chronic obstructive pulmonary disease guidelines in Europe: a look into the future. *Respiratory Research*. 2018;19(1):11. DOI: 10.1186/s12931-018-0715-1
5. Barr RG, Celli BR, Mannino DM, Petty T, Rennard SI, Sciurba FC et al. Comorbidities, Patient Knowledge, and Disease Management in a National Sample of Patients with COPD. *The American Journal of Medicine*. 2009;122(4):348–55. DOI: 10.1016/j.amjmed.2008.09.042
6. Arutyunov G.P., Korsunskaja M.I., Chernyavskaja T.K., Vershinin A.A., Rozanov A.V., Balanina N.O. Clinical efficacy and safety of long-term combined blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system in patients with chronic obstructive pulmonary diseases. *Therapeutic Archive*. 2000;72 (10):52–6. [Russian: Арутюнов Г.П., Корсунская М.И., Чернявская Т.К., Вершинин А.А., Розанов А.В., Баланина Н.О. Клиническая эффективность и безопасность длительной комбинированной блокады действия ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у больных с хроническими обструктивными болезнями легких. *Терапевтический архив*. 2000;72(10):52-6]
7. Mannino DM, Thorn D, Swensen A, Holguin F. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD. *European Respiratory Journal*. 2008;32(4):962–9. DOI: 10.1183/09031936.00012408
8. Divo M, Cote C, de Torres JP, Casanova C, Marin JM, Pinto-Plata V et al. Comorbidities and Risk of Mortality in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2012;186(2):155–61. DOI: 10.1164/rccm.201201-0034OC
9. Martinez CH, Han MK. Contribution of the Environment and Comorbidities to Chronic Obstructive Pulmonary Disease Phenotypes. *Medical Clinics of North America*. 2012;96(4):713–27. DOI: 10.1016/j.mcna.2012.02.007
10. National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (US) Office on Smoking and Health. The Health Consequences of Smoking—50 Years of Progress: A Report of the Surgeon General. – Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention (US);
11. Vanfleteren LEGW, Spruit MA, Groenen M, Gaffron S, van Empel VPM, Bruijnzeel PLB et al. Clusters of Comorbidities Based on Validated Objective Measurements and Systemic Inflammation in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2013;187(7):728–35. DOI: 10.1164/rccm.201209-1665OC
12. Müllerová H, Agustí A, Erqou S, Mapel DW. Cardiovascular Comorbidity in COPD. *Chest*. 2013;144(4):1163–78. DOI: 10.1378/chest.12-2847
13. Agarwal SK, Heiss G, Barr RG, Chang PP, Loehr LR, Chambless LE et al. Airflow obstruction, lung function, and risk of incident heart failure: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *European Journal of Heart Failure*. 2012;14(4):414–22. DOI: 10.1093/eurjhf/hfs016
14. Wannamethee SG, Shaper AG, Papacosta O, Lennon L, Welsh P, Whincup PH. Lung function and airway obstruction: associations with circulating markers of cardiac function and incident heart failure in older men—the British Regional Heart Study. *Thorax*. 2016;71(6):526–34. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2014-206724
15. Simbirteva A. S., Rylova N. V. Prognostic role of clinical phenotypes and verified flora in patients with pneumonia associated with decompensated CHF. *Russian Heart Failure Journal*. 2015;16 (6):331–8. [Russian: Симбирцева А. С., Рылова Н. В. Прогностическая роль клинических фенотипов и верифицированной флоры у пациентов с пневмонией на фоне декомпенсации ХСН. *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2015;16(6):331–8]. DOI: 10.18087/rhfj.2015.6.2174
16. Tockman MS, Pearson JD, Fleg JL, Metter EJ, Kao SY, Rampal KG et al. Rapid decline in FEV1. A new risk factor for coronary heart disease mortality. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 1995;151(2):390–8. DOI: 10.1164/ajrccm.151.2.7842197
17. Li J, Agarwal SK, Alonso A, Blecker S, Chamberlain AM, London SJ et al. Airflow Obstruction, Lung Function, and Incidence of Atrial Fibrillation: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Circulation*. 2014;129(9):971–80. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004050
18. Pai JK, Pischon T, Ma J, Manson JE, Hankinson SE, Joshipura K et al. Inflammatory Markers and the Risk of Coronary Heart Disease in Men and Women. *New England Journal of Medicine*. 2004;351(25):2599–610. DOI: 10.1056/NEJMoa040967
19. Gan WQ. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis. *Thorax*. 2004;59(7):574–80. DOI: 10.1136/thx.2003.019588
20. Patel ARC, Kowlessar BS, Donaldson GC, Mackay AJ, Singh R, George SN et al. Cardiovascular Risk, Myocardial Injury, and Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2013;188(9):1091–9. DOI: 10.1164/rccm.201306-1170OC
21. Simbirteva A. S., Arutyunov G. P., Bylova N. A. Prognostic models for combination accounting of symptoms and risks for fatal outcome within one year in patients with community-acquired pneumonia and decompensated CHF. *Russian Heart Failure Journal*. 2017;18 (1):72–80. [Russian: Симбирцева А. С., Арутюнов Г. П., Былова Н. А. Прогностические модели комбинированного учета симптомов и риска летального исхода в течение года у пациентов с внегоспитальной пневмонией и декомпенсацией ХСН. *Журнал*

- Сердечная Недостаточность. 2017;18(1):72-80]. DOI: 10.18087/rhfj.2017.1.2317
22. Katsouyanni K, Zmirou D, Spix C, Sunyer J, Schouten JP, Ponka A et al. Short-term effects of air pollution on health: a European approach using epidemiologic time series data. The APHEA Project. Air Pollution Health Effects--A European Approach. Public Health Reviews. 1997;25(1):7-18; discussion 19-28. PMID: 9170962
23. Samet JM, Dominici F, Currier FC, Coursac I, Zeger SL. Fine Particulate Air Pollution and Mortality in 20 U.S. Cities, 1987-1994. New England Journal of Medicine. 2000;343(24):1742-9. DOI: 10.1056/NEJM200012143432401
24. Arutyunov G. P., Rylova N.A., Romyancev S.A. Extracardial manifestations in chronic heart failure. -M.: Akrihin; 171 p. [Russian: Арутюнов Г.П., Рылова Н.А., Румянцев С.А. Внекардиальные проявления при хронической сердечной недостаточности. - М.: Акрихин, 2013. - 171с]. ISBN 978-5-905757-33-4
25. van Eeden SF, Tan WC, Suwa T, Mukae H, Terashima T, Fujii T et al. Cytokines Involved in the Systemic Inflammatory Response Induced by Exposure to Particulate Matter Air Pollutants (PM (10)). American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2001;164(5):826-30. DOI: 10.1164/ajrccm.164.5.2010160
26. Suwa T, Hogg JC, Quinlan KB, Ohgami A, Vincent R, van Eeden SF. Particulate air pollution induces progression of atherosclerosis. Journal of the American College of Cardiology. 2002;39(6):935-42. DOI: 10.1016/S0735-1097(02)01715-1
27. Tan WC, Qiu D, Liam BL, Ng TP, Lee SH, van EEDEN SF et al. The Human Bone Marrow Response to Acute Air Pollution Caused by Forest Fires. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2000;161(4):1213-7. DOI: 10.1164/ajrccm.161.4.9904084
28. Arutyunov G.P. Diabetes mellitus and atherosclerosis. What is the optimal strategy to contain the atherosclerotic process? Russian Heart Journal. 2004;3(1):36-40. [Russian: Арутюнов Г.П. Сахарный диабет и атеросклероз. Какова оптимальная стратегия сдерживания атеросклеротического процесса? Сердце: журнал для практикующих врачей. 2004;3(1):36-40]
29. O'Donnell DE, Flüge T, Gerken F, Hamilton A, Webb K, Aguilaniu B et al. Effects of tiotropium on lung hyperinflation, dyspnoea and exercise tolerance in COPD. The European Respiratory Journal. 2004;23(6):832-40. PMID: 15218994
30. Casanova C, Cote C, de Torres JP, Aguirre-Jaime A, Marin JM, Pinto-Plata V et al. Inspiratory-to-Total Lung Capacity Ratio Predicts Mortality in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2005;171(6):591-7. DOI: 10.1164/rccm.200407-867OC
31. De Troyer A. Effect of hyperinflation on the diaphragm. The European Respiratory Journal. 1997;10(3):708-13. PMID: 9073010
32. Krieger BP. Hyperinflation and Intrinsic Positive End-Expiratory Pressure: Less Room to Breathe. Respiration. 2009;77(3):344-50. DOI: 10.1159/000192790
33. Thurlbeck W, Simon G. Radiographic appearance of the chest in emphysema. American Journal of Roentgenology. 1978;130(3):429-40. DOI: 10.2214/ajr.130.3.429
34. Wigh RE. On Defining Microcardia: Application in Pulmonary Emphysema. Southern Medical Journal. 1978;71(2):150-4. DOI: 10.1097/00007611-197802000-00020
35. Hutsebaut J, Scano G, Garcia-Herreros P, Degré S, De Coster A, Sergysels R. Hemodynamic Characteristics in Chronic Obstructive Lung Disease as Related to Cardiac Size. Respiration. 1981;41(1):25-32. DOI: 10.1159/000194355
36. Vassaux C, Torre-Bouscoulet L, Zeineldine S, Cortopassi F, Paz-Diaz H, Celli BR et al. Effects of hyperinflation on the oxygen pulse as a marker of cardiac performance in COPD. European Respiratory Journal. 2008;32(5):1275-82. DOI: 10.1183/09031936.00151707
37. Watz H, Waschki B, Meyer T, Kretschmar G, Kirsten A, Claussen M et al. Decreasing Cardiac Chamber Sizes and Associated Heart Dysfunction in COPD. Chest. 2010;138(1):32-8. DOI: 10.1378/chest.09-2810
38. Sin DD. Chronic Obstructive Pulmonary Disease as a Risk Factor for Cardiovascular Morbidity and Mortality. Proceedings of the American Thoracic Society. 2005;2(1):8-11. DOI: 10.1513/pats.200404-032MS
39. Lindberg A, Larsson L-G, Rönmark E, Lundbäck B. Co-morbidity in Mild-to-Moderate COPD: Comparison to Normal and Restrictive Lung Function. COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2011;8(6):421-8. DOI: 10.3109/15412555.2011.629858
40. Chen W, Thomas J, Sadatsafavi M, FitzGerald JM. Risk of cardiovascular comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. The Lancet Respiratory Medicine. 2015;3(8):631-9. DOI: 10.1016/S2213-2600(15)00241-6
41. Onishi K, Yoshimoto D, Hagan G, Jones P. Prevalence of airflow limitation in outpatients with cardiovascular diseases in Japan. International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2014;9:563-8. DOI: 10.2147/COPD.S59962
42. Vanfleteren LEGW, Spruit MA, Wouters EFM, Franssen FME. Management of chronic obstructive pulmonary disease beyond the lungs. The Lancet Respiratory Medicine. 2016;4(11):911-24. DOI: 10.1016/S2213-2600(16)00097-7
43. Arutyunov A.G., Rylova A.K., Arutyunov G.P. Registry of hospitalized patients with circulatory decompensation (Pavlov Registry). Report 1. Current clinical characteristics of a patient with circulatory decompensation. Clinical phenotypes of patients. Russian Heart Failure Journal. 2014;15(1):23-32. [Russian: Арутюнов А.Г., Рылова А.К., Арутюнов Г.П. Регистр госпитализированных пациентов с декомпенсацией кровообращения (Павловской Регистр). Сообщение 1. Современная клиническая характеристика пациента с декомпенсацией кровообращения. Клинические фенотипы пациентов. Журнал Сердечная Недостаточность. 2014;15(1):23-32]
44. Arutyunov A.G., Rylova A.K., Arutyunov G.P. Registry of hospitalized patients with decompensated circulation ("Pavlov's hospital registr"). Report 2. Clinical significance and prognostic role of some parameters determined during physical and instrumental examination of patients with decompensated circulation. Russian Heart Failure Journal. 2014;15(2):67-75. [Russian: Арутюнов А.Г., Рылова А.К., Арутюнов Г.П. Регистр госпитализированных пациентов с декомпенсацией кровообращения (регистр Павловской больницы). Сообщение 2. Клиническое значение и прогностическая роль некоторых параметров, определяемых при физикальном и инструментальном обследовании пациентов с декомпенсацией кровообращения. Журнал Сердечная Недостаточность. 2014;15(2):67-75.]. DOI: 10.18087/rhfj.2014.2.1934
45. Arutyunov A.G., Dragunov D.O., Arutyunov G.P., Rylova A.K., Pashkevich D.D., Viter K.V. et al. First open study of syndrome of acute decompensation of heart failure and concomitant diseases in Russian Federation: independent registry ORAKUL. Kardiologiya. 2015;55(5):12-21. [Russian: Арутюнов А.Г., Драгунов Д.О., Арутюнов Г.П., Рылова А.К., Пашкевич Д.Д., Витер К.В. и др. Первое открытое исследование синдрома острой декомпенсации сердечной недостаточности и сопутствующих заболеваний в Российской Федерации. Независимый регистр ОРАКУЛ-РФ. Кардиология. 2015;55(5):12-21]. DOI: 10.18565/cardio.2015.5.12-21
46. Chuchalin A.G., Arutyunov G.P., Sinopalnikov A.I., Avdeev S.N., Zyryanov S.K., Arutyunov A.G. et al. Expert consensus on treatment of pneumonia in patients with circulatory decompensation. Russian Heart Failure Journal. 2016;17(3):212-28. [Russian: Чучалин А.Г., Арутюнов Г.П., Синопальников А.И., Авдеев С.Н., Зырянов С.К., Арутюнов А.Г. и др. Согласованная позиция экспертов по лечению пневмонии у пациентов с декомпенсацией кровообращения. Журнал Сердечная Недостаточность. 2016;17(3):212-28]. DOI: 10.18087/rhfj.2016.3.2202
47. Simbirtseva A.S. Community-acquired pneumonia in patients with decompensated chronic heart failure. Therapy. 2017;2(12):43-51. [Russian: Симбирцева А.С. Внегоспитальная пневмония у пациентов с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности. Терапия. 2017;2(12):43-51.]
48. Almagro P, López García F, Cabrera Fj, Montero L, Morchón D, Díez J et al. Comorbidity and gender-related differences in patients hospitalized for COPD. The ECCO study. Respiratory Medicine. 2010;104(2):253-9. DOI: 10.1016/j.rmed.2009.09.019
49. Antonelli-Incalzi R, Imperiale C, Bellia V, Catalano F, Scichilone N, Pistelli R et al. Do GOLD stages of COPD severity really correspond

- to differences in health status? *The European Respiratory Journal*. 2003;22(3):444–9. PMID: 14516133
50. Baty F, Putura PM, Isenring B, Blum T, Brutsche M. Comorbidities and Burden of COPD: A Population Based Case-Control Study. *PLoS ONE*. 2013;8(5):e63285. DOI: 10.1371/journal.pone.0063285
51. Blanchette C, Roberts M, Petersen H, Dalal A, Mapel D. Economic burden of chronic bronchitis in the United States: a retrospective case-control study. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2011;6:73–81. DOI: 10.2147/COPD.S15882
52. Cazzola M, Calzetta L, Bettoncelli G, Cricelli C, Romeo F, Matera MG et al. Cardiovascular disease in asthma and COPD: A population-based retrospective cross-sectional study. *Respiratory Medicine*. 2012;106(2):249–56. DOI: 10.1016/j.rmed.2011.07.021
53. Curkendall SM, deLuise C, Jones JK, Lanes S, Stang MR, Goehring E et al. Cardiovascular Disease in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Saskatchewan Canada cardiovascular disease in COPD patients. *Annals of Epidemiology*. 2006;16(1):63–70. DOI: 10.1016/j.jannepidem.2005.04.008
54. Chen Y, Li Q, Johansen H. Age and sex variations in hospital readmissions for COPD associated with overall and cardiac comorbidity. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease: The Official Journal of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease*. 2009;13(3):394–9. PMID: 19275803
55. Finkelstein J, Cha E, Scharf SM. Chronic obstructive pulmonary disease as an independent risk factor for cardiovascular morbidity. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2009;4:337–49. PMID: 19802349
56. García Rodríguez LA, Wallander M-A, Tolosa LB, Johansson S. Chronic obstructive pulmonary disease in UK primary care: incidence and risk factors. *COPD*. 2009;6(5):369–79. PMID: 19863366
57. Holguin F, Folch E, Redd SC, Mannino DM. Comorbidity and Mortality in COPD-Related Hospitalizations in the United States, 1979 to 2001. *Chest*. 2005;128(4):2005–11. DOI: 10.1378/chest.128.4.2005
58. Huiart L, Ernst P, Suissa S. Cardiovascular Morbidity and Mortality in COPD. *Chest*. 2005;128(4):2640–6. DOI: 10.1378/chest.128.4.2640
59. Kollert F, Müller C, Tippelt A, Jörres RA, Heidinger D, Probst C et al. Anaemia in chronic respiratory failure: Anaemia in chronic respiratory failure. *International Journal of Clinical Practice*. 2011;65(4):479–86. DOI: 10.1111/j.1742-1241.2011.02631.x
60. Konecny T, Park JY, Somers KR, Konecny D, Orban M, Soucek F et al. Relation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease to Atrial and Ventricular Arrhythmias. *The American Journal of Cardiology*. 2014;114(2):272–7. DOI: 10.1016/j.amjcard.2014.04.030
61. Lange P, Mogelvang R, Marott JL, Vestbo J, Jensen JS. Cardiovascular Morbidity in COPD: A Study of the General Population. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2011;7(1):5–10. DOI: 10.3109/15412550903499506
62. Lin P-J, Shaya FT, Scharf SM. Economic implications of comorbid conditions among Medicaid beneficiaries with COPD. *Respiratory Medicine*. 2010;104(5):697–704. DOI: 10.1016/j.rmed.2009.11.009
63. Mapel DW, Dedrick D, Davis K. Trends and cardiovascular co-morbidities of COPD patients in the Veterans Administration Medical System, 1991-1999. *COPD*. 2005;2(1):35–41. PMID: 17136959
64. Miniati M, Monti S, Pavlickova I, Bottai M. Survival in COPD: Impact of Lung Dysfunction and Comorbidities. *Medicine*. 2014;93(12):e76. DOI: 10.1097/MD.0000000000000076
65. Schneider C, Bothner U, Jick SS, Meier CR. Chronic obstructive pulmonary disease and the risk of cardiovascular diseases. *European Journal of Epidemiology*. 2010;25(4):253–60. DOI: 10.1007/s10654-010-9435-7
66. Sidney S, Sorel M, Quesenberry CP, DeLuise C, Lanes S, Eisner MD. COPD and Incident Cardiovascular Disease Hospitalizations and Mortality: Kaiser Permanente Medical Care Program. *Chest*. 2005;128(4):2068–75. DOI: 10.1378/chest.128.4.2068
67. Sin DD, Man SFP. Why Are Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease at Increased Risk of Cardiovascular Diseases?: The Potential Role of Systemic Inflammation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Circulation*. 2003;107(11):1514–9. DOI: 10.1161/01.CIR.0000056767.69054.B3
68. Sode BF, Dahl M, Nordestgaard BG. Myocardial infarction and other co-morbidities in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a Danish Nationwide Study of 7.4 million individuals. *European Heart Journal*. 2011;32(19):2365–75. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr338
69. Huang B, Yang Y, Zhu J, Liang Y, Zhang H, Tian L et al. Clinical Characteristics and Prognostic Significance of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Patients With Atrial Fibrillation: Results From a Multicenter Atrial Fibrillation Registry Study. *Journal of the American Medical Directors Association*. 2014;15(8):576–81. DOI: 10.1016/j.jamda.2014.04.009
70. Brusselle GG, Joos GF, Bracke KR. New insights into the immunology of chronic obstructive pulmonary disease. *The Lancet*. 2011;378(9795):1015–26. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60988-4
71. Papaioannou AI, Mazioti A, Kiropoulos T, Tsilioni I, Koutsokera A, Tanou K et al. Systemic and airway inflammation and the presence of emphysema in patients with COPD. *Respiratory Medicine*. 2010;104(2):275–82. DOI: 10.1016/j.rmed.2009.09.016
72. Reed RM, Eberlein M, Girgis RE, Hashmi S, Iacono A, Jones S et al. Coronary Artery Disease Is Under-diagnosed and Under-treated in Advanced Lung Disease. *The American Journal of Medicine*. 2012;125(12):1228.e13-1228.e22. DOI: 10.1016/j.amjmed.2012.05.018
73. Arnett DK, Goodman RA, Halperin JL, Anderson JL, Parekh AK, Zoghbi WA. AHA/ACC/HHS Strategies to Enhance Application of Clinical Practice Guidelines in Patients with Cardiovascular Disease and Comorbid Conditions: From the American Heart Association, American College of Cardiology, and US Department of Health and Human Services. *Circulation*. 2014;130(18):1662–7. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000128
74. Kozlova L. I., Aysanov Z.R., Chuchalin A.G. What is the danger of long-term application of beta blockers in patients with ischemic heart disease and concomitant chronic obstructive pulmonary disease? *Therapeutic Archive*. 2005;77 (3):18–23. [Russian: Козлова Л.И., Айсанов З.Р., Чучалин А.Г. В чем опасность длительного применения β-блокаторов у больных ишемической болезнью сердца с сопутствующей хронической обструктивной болезнью легких. *Терапевтический архив*. 2005;77(3):18-23. PMID: 15881093]
75. Simbirtseva A.S., Arutyunov G.P., Dzhandarova D.T., Shvydkaya M.G., Orlov S.Yu., Grishina A.V. et al. Comparative microbiological composition of sputum and biopsy samples from major bronchi of patients with pneumonia associated with decompensated chronic heart failure. *Russian Heart Failure Journal*. 2016;17 (4):250–8. [Russian: Симбирцева А. С., Арутюнов Г.П., Джандарова Д.Т., Швыдкая М.Г., Орлов С.Ю., Гришина А.В. и др. Сравнение микробиологического состава мокроты и биоптатов главных бронхов у пациентов с пневмонией на фоне декомпенсации хронической сердечной недостаточности. *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2016;17(4):250-8]. DOI: 10.18087/rhfj.2016.4.2268
76. Franssen FME, Soriano JB, Roche N, Bloomfield PH, Brusselle G, Fabbri LM et al. Lung Function Abnormalities in Smokers with Ischemic Heart Disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2016;194(5):568–76. DOI: 10.1164/rccm.201512-2480OC
77. García Rodríguez LA, Wallander M-A, Martín-Merino E, Johansson S. Heart failure, myocardial infarction, lung cancer and death in COPD patients: A UK primary care study. *Respiratory Medicine*. 2010;104(11):1691–9. DOI: 10.1016/j.rmed.2010.04.018
78. Patel ARC, Donaldson GC, Mackay AJ, Wedzicha JA, Hurst JR. The Impact of Ischemic Heart Disease on Symptoms, Health Status, and Exacerbations in Patients With COPD. *Chest*. 2012;141(4):851–7. DOI: 10.1378/chest.11-0853
79. MacDonald MI, Shafuddin E, King PT, Chang CL, Bardin PG, Hancox RJ. Cardiac dysfunction during exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2016;4(2):138–48. DOI: 10.1016/S2213-2600(15)00509-3
80. Campo G, Pavasini R, Malagù M, Mascetti S, Biscaglia S, Ceconi C et al. Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Ischemic Heart Disease Comorbidity: Overview of Mechanisms and Clinical Management.

- Cardiovascular Drugs and Therapy. 2015;29(2):147–57. DOI: 10.1007/s10557-014-6569-y
81. Roca M, Verduri A, Corbetta L, Clini E, Fabbri LM, Beghé B. Mechanisms of acute exacerbation of respiratory symptoms in chronic obstructive pulmonary disease. *European Journal of Clinical Investigation*. 2013;43(5):510–21. DOI: 10.1111/eci.12064
82. Donaldson GC, Hurst JR, Smith CJ, Hubbard RB, Wedzicha JA. Increased Risk of Myocardial Infarction and Stroke Following Exacerbation of COPD. *Chest*. 2010;137(5):1091–7. DOI: 10.1378/chest.09-2029
83. Onishi K. Total management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) as an independent risk factor for cardiovascular disease. *Journal of Cardiology*. 2017;70(2):128–34. DOI: 10.1016/j.jcc.2017.03.001
84. Rothnie KJ, Smeeth L, Herrett E, Pearce N, Hemingway H, Wedzicha J et al. Closing the mortality gap after a myocardial infarction in people with and without chronic obstructive pulmonary disease. *Heart*. 2015;101(14):1103–10. DOI: 10.1136/heartjnl-2014-307251
85. Cooper BG. An update on contraindications for lung function testing. *Thorax*. 2011;66(8):714–23. DOI: 10.1136/thx.2010.139881
86. McAllister DA, Maclay JD, Mills NL, Leitch A, Reid P, Carruthers R et al. Diagnosis of myocardial infarction following hospitalisation for exacerbation of COPD. *European Respiratory Journal*. 2012;39(5):1097–103. DOI: 10.1183/09031936.00124811
87. Pavasini R, d'Ascenzo F, Campo G, Biscaglia S, Ferri A, Contoli M et al. Cardiac troponin elevation predicts all-cause mortality in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: Systematic review and meta-analysis. *International Journal of Cardiology*. 2015;191:187–93. DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.05.006
88. Neukamm AMC, Høiseith AD, Hagve T-A, Søyseth V, Omland T. High-sensitivity cardiac troponin T levels are increased in stable COPD. *Heart*. 2013;99(6):382–7. DOI: 10.1136/heartjnl-2012-303429
89. Lee HM, Lee J, Lee K, Luo Y, Sin DD, Wong ND. Relation Between COPD Severity and Global Cardiovascular Risk in US Adults. *Chest*. 2012;142(5):1118–25. DOI: 10.1378/chest.11-2421
90. Bhatt SP, Dransfield MT. Chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular disease. *Translational Research*. 2013;162(4):237–51. DOI: 10.1016/j.trsl.2013.05.001
91. Goudis CA, Konstantinidis AK, Ntalas IV, Korantzopoulos P. Electrocardiographic abnormalities and cardiac arrhythmias in chronic obstructive pulmonary disease. *International Journal of Cardiology*. 2015;199:264–73. DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.06.096
92. Buch P, Friberg J, Scharling H, Lange P, Prescott E. Reduced lung function and risk of atrial fibrillation in the Copenhagen City Heart Study. *The European Respiratory Journal*. 2003;21(6):1012–6. PMID: 12797497
93. 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: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;64(21):e1–76. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.03.022
94. Knuiman M, Briffa T, Divitini M, Chew D, Eikelboom J, McQuillan B et al. A cohort study examination of established and emerging risk factors for atrial fibrillation: the Busselton Health Study. *European Journal of Epidemiology*. 2014;29(3):181–90. DOI: 10.1007/s10654-013-9875-y
95. Miyazaki M, Nakamura H, Chubachi S, Sasaki M, Haraguchi M, Yoshida S et al. Analysis of comorbid factors that increase the COPD assessment test scores. *Respiratory Research*. 2014;15(1):13. DOI: 10.1186/1465-9921-15-13
96. Atzema CL, Lam K, Young C, Kester-Greene N. Patients with Atrial Fibrillation and an Alternative Primary Diagnosis in the Emergency Department: A Description of their Characteristics and Outcomes. *Academic Emergency Medicine*. 2013;20(2):193–9. DOI: 10.1111/acem.12078
97. Steer J, Gibson J, Bourke SC. The DECAF Score: predicting hospital mortality in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2012;67(11):970–6. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2012-202103
98. Ekström MP, Jørgéus C, Ström KE. Comorbidity and Sex-Related Differences in Mortality in Oxygen-Dependent Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *PLoS ONE*. 2012;7(4):e35806. DOI: 10.1371/journal.pone.0035806
99. Terzano C, Romani S, Conti V, Paone G, Oriolo F, Vitarelli A. Atrial fibrillation in the acute, hypercapnic exacerbations of COPD. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2014;18(19):2908–17. PMID: 25339486
100. 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
101. Mentz RJ, Kelly JP, von Lueder TG, Voors AA, Lam CSP, Cowie MR et al. Noncardiac Comorbidities in Heart Failure with Reduced Versus Preserved Ejection Fraction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;64(21):2281–93. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.08.036
102. Kwon B-J, Kim D-B, Jang S-W, Yoo K-D, Moon K-W, Shim BJ et al. Prognosis of heart failure patients with reduced and preserved ejection fraction and coexistent chronic obstructive pulmonary disease. *European Journal of Heart Failure*. 2010;12(12):1339–44. DOI: 10.1093/eurjhf/hfq157
103. Dal Negro RW, Bonadiman L, Turco P. Prevalence of different comorbidities in COPD patients by gender and GOLD stage. *Multidisciplinary Respiratory Medicine*. 2015;10(1):24. DOI: 10.1186/s40248-015-0023-2
104. Wedzicha JA, Seemungal TA. COPD exacerbations: defining their cause and prevention. *The Lancet*. 2007;370(9589):786–96. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)61382-8
105. Nieminen MS, Brutsaert D, Dickstein K, Drexler H, Follath F, Harjola V-P et al. EuroHeart Failure Survey II (EHFS II): a survey on hospitalized acute heart failure patients: description of population. *European Heart Journal*. 2006;27(22):2725–36. DOI: 10.1093/eurheartj/ehl193
106. Abroug F, Ouane-Besbes L, Nciri N, Sellami N, Addad F, Hamda KB et al. Association of Left-Heart Dysfunction with Severe Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Diagnostic Performance of Cardiac Biomarkers. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2006;174(9):990–6. DOI: 10.1164/rccm.200603-380OC
107. Yu T-C, Zhou H, Suh K, Arcona S. Assessing the importance of predictors in unplanned hospital readmissions for chronic obstructive pulmonary disease. *ClinicoEconomics and Outcomes Research*. 2015;7:37–51. DOI: 10.2147/CEOR.S74181
108. Regan EA, Lynch DA, Curran-Everett D, Curtis JL, Austin JHM, Grenier PA et al. Clinical and Radiologic Disease in Smokers with Normal Spirometry. *JAMA Internal Medicine*. 2015;175(9):1539–49. DOI: 10.1001/jamainternmed.2015.2735
109. Minasian AG, van den Elshout FJ, Dekhuijzen PR, Vos PJ, Willems FF, van den Bergh PJ et al. Serial pulmonary function tests to diagnose COPD in chronic heart failure. *Translational Respiratory Medicine*. 2014;2(1):12. DOI: 10.1186/s40247-014-0012-5
110. Güder G, Brenner S, Störk S, Hoes A, Rutten FH. Chronic obstructive pulmonary disease in heart failure: accurate diagnosis and treatment. *European Journal of Heart Failure*. 2014;16(12):1273–82. DOI: 10.1002/ehf.183
111. Brenner S, Güder G, Berliner D, Deubner N, Fröhlich K, Ertl G et al. Airway obstruction in systolic heart failure – COPD or congestion? *International Journal of Cardiology*. 2013;168(3):1910–6. DOI: 10.1016/j.ijcard.2012.12.083
112. Gorelik I.L., Kalmanova E.N., Aisanov Z.R., Chuchalin A.G. Functional and structural changes of the heart in chronic obstructive pulmonary disease in combination with coronary heart disease. *Pulmonology*. 2010;1:100–5. [Russian: Горелик И.Л., Каамаанова Е.Н., Айсанов З.Р., Чучалин А.Г. Функционально-структурные изменения сердца при хронической обструктивной болезни легких в сочетании с ишемической болезнью сердца. Пульмонология. 2010;1:100-5]

113. Hawkins NM, Virani S, Ceconi C. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: the challenges facing physicians and health services. *European Heart Journal*. 2013;34(36):2795–807. DOI: 10.1093/eurheartj/eh192
114. Sacks CA, Jarcho JA, Curfman GD. Paradigm Shifts in Heart-Failure Therapy — A Timeline. *New England Journal of Medicine*. 2014;371(11):989–91. DOI: 10.1056/NEJMp1410241
115. Lahousse L, Verhamme KM, Stricker BH, Brusselle GG. Cardiac effects of current treatments of chronic obstructive pulmonary disease. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2016;4(2):149–64. DOI: 10.1016/S2213-2600(15)00518-4
116. Lohse MJ, Engelhardt S, Eschenhagen T. What Is the Role of β -Adrenergic Signaling in Heart Failure? *Circulation Research*. 2003;93(10):896–906. DOI: 10.1161/01.RES.0000102042.83024.CA
117. Gershon A, Croxford R, Calzavara A, To T, Stanbrook MB, Upshur R et al. Cardiovascular Safety of Inhaled Long-Acting Bronchodilators in Individuals with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *JAMA Internal Medicine*. 2013;173(13):1175–85. DOI: 10.1001/jamainternmed.2013.1016
118. Dong Y-H, Chang C-H, Gagne JJ, Hsu C-L, Lai M-S. Comparative Cardiovascular and Cerebrovascular Safety of Inhaled Long-Acting Bronchodilators in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Population-Based Cohort Study. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*. 2016;36(1):26–37. DOI: 10.1002/phar.1684
119. Bermingham M, O'Callaghan E, Dawkins I, Miwa S, Samsudin S, McDonald K et al. Are beta2-agonists responsible for increased mortality in heart failure? *European Journal of Heart Failure*. 2011;13(8):885–91. DOI: 10.1093/eurjhf/hfr063
120. Anthonisen NR, Connett JE, Enright PL, Manfreda J. Hospitalizations and Mortality in the Lung Health Study. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2002;166(3):333–9. DOI: 10.1164/rccm.2110093
121. Ogale SS, Lee TA, Au DH, Boudreau DM, Sullivan SD. Cardiovascular Events Associated with Ipratropium Bromide in COPD. *Chest*. 2010;137(1):13–9. DOI: 10.1378/chest.08-2367
122. Tashkin DP, Leimer I, Metzendorf N, Decramer M. Cardiac safety of tiotropium in patients with cardiac events: a retrospective analysis of the UPLIFT® trial. *Respiratory Research*. 2015;16(1):65. DOI: 10.1186/s12931-015-0216-4
123. Verhamme KMC, Afonso ASM, van Noord C, Haag MD, Koudstaal PJ, Brusselle GGO et al. Tiotropium Handihaler and the risk of cardio- or cerebrovascular events and mortality in patients with COPD. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*. 2012;25(1):19–26. DOI: 10.1016/j.pupt.2011.10.004
124. D'Urzo T, Kerwin E, Chapman K, Decramer M, DiGiovanni R, D'Andrea P et al. Safety of inhaled glycopyrronium in patients with COPD: a comprehensive analysis of clinical studies and post-marketing data. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2015;10:1599–612. DOI: 10.2147/COPD.S81266
125. Kerwin EM, D'Urzo AD, Gelb AF, Lakkis H, Gil EG, Caracta CF. Efficacy and Safety of a 12-week Treatment with Twice-daily Acridinium Bromide in COPD Patients (ACCORD COPD I). *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2012;9(2):90–101. DOI: 10.3109/15412555.2012.661492
126. Trivedi R, Richard N, Mehta R, Church A. Umeclidinium in patients with COPD: a randomised, placebo-controlled study. *European Respiratory Journal*. 2014;43(1):72–81. DOI: 10.1183/09031936.00033213
127. Wedzicha JA, Banerji D, Chapman KR, Vestbo J, Roche N, Ayers RT et al. Indacaterol–Glycopyrronium versus Salmeterol–Fluticasone for COPD. *New England Journal of Medicine*. 2016;374(23):2222–34. DOI: 10.1056/NEJMoa1516385
128. Calzetta L, Rogliani P, Matera MG, Cazzola M. A Systematic Review with Meta-Analysis of Dual Bronchodilation With LAMA/LABA for the Treatment of Stable COPD. *Chest*. 2016;149(5):1181–96. DOI: 10.1016/j.chest.2016.02.646
129. White WB, Cooke GE, Kowey PR, Calverley PMA, Bredenbröker D, Goehring U-M et al. Cardiovascular Safety in Patients Receiving Roflumilast for the Treatment of COPD. *Chest*. 2013;144(3):758–65. DOI: 10.1378/chest.12-2332
130. Macie C, Wooldrage K, Manfreda J, Anthonisen N. Cardiovascular morbidity and the use of inhaled bronchodilators. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2008;3(1):163–9. PMID: 18488440
131. Macie C, Wooldrage K, Manfreda J, Anthonisen NR. Inhaled Corticosteroids and Mortality in COPD. *Chest*. 2006;130(3):640–6. DOI: 10.1378/chest.130.3.640
132. Vestbo J, Anderson JA, Brook RD, Calverley PMA, Celli BR, Crim C et al. Fluticasone furoate and vilanterol and survival in chronic obstructive pulmonary disease with heightened cardiovascular risk (SUMMIT): a double-blind randomised controlled trial. *The Lancet*. 2016;387(10030):1817–26. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30069-1
133. Jara M, Lanes SF, Wentworth C, May C, Kesten S. Comparative Safety of Long-Acting Inhaled Bronchodilators: A Cohort Study Using the UK THIN Primary Care Database. *Drug Safety*. 2007;30(12):1151–60. DOI: 10.2165/00002018-200730120-00007
134. Tashkin DP, Celli B, Senn S, Burkhart D, Kesten S, Menjoge S et al. A 4-Year Trial of Tiotropium in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *New England Journal of Medicine*. 2008;359(15):1543–54. DOI: 10.1056/NEJMoa0805800
135. Wedzicha JA, Calverley PMA, Seemungal TA, Hagan G, Ansari Z, Stockley RA. The Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations by Salmeterol/Fluticasone Propionate or Tiotropium Bromide. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2008;177(1):19–26. DOI: 10.1164/rccm.200707-973OC
136. Wise RA, Anzueto A, Cotton D, Dahl R, Devins T, Disse B et al. Tiotropium Respimat Inhaler and the Risk of Death in COPD. *New England Journal of Medicine*. 2013;369(16):1491–501. DOI: 10.1056/NEJMoa1303342
137. Calverley PMA, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, Jones PW et al. Cardiovascular events in patients with COPD: TORCH Study results. *Thorax*. 2010;65(8):719–25. DOI: 10.1136/thx.2010.136077
138. Singh S, Loke YK, Enright P, Furberg CD. Pro-arrhythmic and pro-ischaemic effects of inhaled anticholinergic medications. *Thorax*. 2013;68(1):114–6. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2011-201275
139. Salpeter SR, Ormiston TM, Salpeter EE. Cardiovascular Effects of β -Agonists in Patients with Asthma and COPD. *Chest*. 2004;125(6):2309–21. DOI: 10.1378/chest.125.6.2309
140. Bokeriya L. A., Zatevahn I.I., Kirienko A.I., Andriyashkin A.V., Andriyashkin V.V., Arutyunov G.P. et al. Russian clinical guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of venous thromboembolic complications (VTEC). *Flebology*. 2015;9(4–2):1–52. [Russian: Бокерия Л.А., Затевахин И.И., Кириенко А.И., Андрияшкин А.В., Андрияшкин В.В., Арутюнов Г.П. и др. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозмболических осложнений (ВТЭО). *Флебология*. 2015;9(4–2):1–52.]
141. Wilchesky M, Ernst P, Brophy JM, Platt RW, Suissa S. Bronchodilator Use and the Risk of Arrhythmia in COPD. *Chest*. 2012;142(2):298–304. DOI: 10.1378/chest.10-2499
142. Shlyakhto E.V. Cardiology. National guide. 2-nd edition. -M.: GEOTAR-Media; 800 p. [Russian: Шляхто Е.В. Кардиология: национальное руководство. 2-е издание. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. - 800с]. ISBN 978-5-9704-2845-0
143. Sessler CN, Cohen MD. Cardiac Arrhythmias during Theophylline Toxicity. *Chest*. 1990;98(3):672–8. DOI: 10.1378/chest.98.3.672
144. Ohta K, Fukuchi Y, Grouse L, Mizutani R, Rabe KF, Rennard SI et al. A prospective clinical study of theophylline safety in 3810 elderly with asthma or COPD. *Respiratory Medicine*. 2004;98(10):1016–24. PMID: 15481279

Обзор поступил 05.07.18 (Received 05.07.18)

Гасимова Н. З., Михайлов Е. Н., Оршанская В. С., Каменев А. В., Татарский Р. Б., Абрамов М. Л., Наймушин М. А., Лебедева В. К., Вандер М. А., Гарькина С. В., Симонова К. А., Лебедев Д. С.
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» МЗ РФ, 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2

ОБРАТНОЕ РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ СЕРДЦА ПОСЛЕ КАТЕТЕРНОЙ АБЛАЦИИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ У ПАЦИЕНТОВ С СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И НИЗКОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, катетерная абляция, сердечная недостаточность, низкая фракция выброса, ремоделирование сердца

Ссылка для цитирования: Гасимова Н. З., Михайлов Е. Н., Оршанская В. С., Каменев А. В., Татарский Р. Б., Абрамов М. Л. и др. Обратное ремоделирование сердца после катетерной абляции фибрилляции предсердий у пациентов с сердечной недостаточностью и низкой фракцией выброса левого желудочка. Кардиология. 2019;59(8S):37–43

РЕЗЮМЕ

Цель. Оценка влияния катетерной абляции (КА) фибрилляции предсердий (ФП) у пациентов с ХСН и низкой ФВ (СНнФВ) ЛЖ на длительное удержание синусового ритма (СР), систолическую функцию ЛЖ, обратное ремоделирование камер сердца. **Материалы и методы.** В исследование включено 47 пациентов (39 мужчин, средний возраст $53,3 \pm 10$ лет) с ФВ $<40\%$, которым была выполнена КА по поводу симптомной ФП, рефрактерной к антиаритмической терапии, в период 2012–2017 гг. Клинические данные и результаты обследований получены при личном визите и/или опросе по телефону/электронной почте. Средний период наблюдения до последнего контакта составил 3 года (от 0,5 до 6 лет). Персональный контакт с оценкой рецидивов ФП и повторным ЭхоКГ исследованием выполнен с 30 (64%) пациентами. **Результаты.** Двенадцать (40%) пациентов были с пароксизмальной формой ФП, 18 (60%) – с персистирующей. Повторные КА потребовались 9 (30%) пациентам; среднее количество процедур на 1 пациента составило 1,3. Через 6 мес. отсутствие рецидивов было у 24 (80%) пациентов, при последнем контакте – у 16 (53%). Средняя продолжительность удержания СР $15,6 \pm 13,3$ мес. По данным ЭхоКГ отмечалось значимое увеличение ФВ ЛЖ ($p < 0,0001$), уменьшение размера левого предсердия ($p < 0,0001$), конечно-диастолического объема ($p < 0,002$), конечно-систолического объема ЛЖ ($p < 0,0001$) и митральной регургитации ($p = 0,001$). **Заключение.** КА ФП у пациентов с СНнФВ ассоциирована с улучшением систолической функции ЛЖ и обратным ремоделированием левых камер сердца. Для длительного удержания СР зачастую требуются повторные вмешательства.

Gasimova N. Z., Mikhaylov E. N., Orshanskaya V. S., Kamenev A. V., Tatarsky R. B., Abramov M. L., Naymushin M. A., Lebedeva V. K., Vander M. A., Garkina S. V., Simonova K. A., Lebedev D. S.
Almazov Federal Medical Research Centre, Akkuratova 2, St. Petersburg 197341

REVERSE REMODELLING OF THE HEART AFTER ATRIAL FIBRILLATION ABLATION IN PATIENTS WITH HEART FAILURE WITH REDUCED EJECTION FRACTION

Keywords: atrial fibrillation, catheter ablation, heart failure, reduced ejection fraction, cardiac remodeling

For citation: Gasimova N. Z., Mikhaylov E. N., Orshanskaya V. S., Kamenev A. V., Tatarsky R. B., Abramov M. L. et al. Reverse remodelling of the heart after atrial fibrillation ablation in patients with heart failure with reduced ejection fraction. Kardiologiia. 2019;59(8S):37–43

SUMMARY

Aim. To evaluate the effect of atrial fibrillation (AF) catheter ablation (CA) on long-term freedom from AF and left heart reverse remodeling in patients with heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF). **Methods.** There were 47 patients (mean age 53.3 ± 10 years, 39 males) enrolled into single-center observational study, with left ventricular ejection fraction (LVEF) $<40\%$. Patients underwent CA for AF refractory to antiarrhythmic drugs. Baseline clinical data and diagnostic tests results were obtained during personal visits and/or via secure telemedical services. Personal contact with evaluation of recurrence of AF and echocardiographic values was performed with 30 (64%) patients. **Results.** Paroxysmal AF was present in 12 (40%) patients, persistent – in 18 (60%). During mean follow-up of 3 years (0.5–6 years) redo ablation was performed in 9 patients (30%) with average number of 1.3 procedures per patient. At 6 months 24 (80%) patients were free from AF, at last follow-up – 16 (53%). The mean time to first recurrence following CA was 15.6 ± 13.3 months. Follow-up echocardiography revealed significant LVEF improvement ($p < 0,0001$), reduction of left atrium size ($p < 0,0001$), left ventricle end-diastolic volume ($p < 0,002$) and left ventricle end-systolic volume ($p < 0,0001$) and mitral regurgitation ($p = 0,001$). **Conclusion.** AF CA in patients with HFrEF is associated with improvement in systolic function and left heart reverse remodeling. Durable long-term antiarrhythmic effect often requires repeated procedures.

Information about the corresponding author: Gasimova N. Z., e-mail: nigarzakariyya@gmail.com

Фибрилляция предсердий (ФП) и ХСН – два часто сочетающихся состояния [1]. К развитию этих состояний предрасполагают одни и те же факторы: АГ, СД, ожирение, ИБС, клапанные пороки сердца [2]. При сочетании ФП и ХСН смертность увеличивается в 1,5 раза в сравнении с пациентами с ХСН и синусовым ритмом (СР) [3].

Распространенность ФП у пациентов с систолической дисфункцией ЛЖ варьирует от 6% для бессимптомных и малосимптомных пациентов и от 15 до 35% для пациентов с II–IV ФК по NYHA [4]. По данным же Фрамингемского исследования, 37% пациентов с впервые выявленной ФП уже имеют клинические проявления ХСН. И наоборот, 57% пациентов с манифестирующей клинической картиной ХСН имеют анамнез ФП, при этом 41% из них с сохраненной ФВ ЛЖ, а 44% – со сниженной [1].

Основными целями лечения ФП являются контроль над симптомами, профилактика тромбоэмболических осложнений, предотвращение развития и прогрессирования ХСН. Эти цели также актуальны и для пациентов с ФП и сопутствующей ХСН, а с учетом их сочетания значимость лечения ФП у этой группы пациентов возрастает [5].

Известно, что стратегия «контроль ритма» у пациентов с ХСН улучшает систолическую функцию ЛЖ и положительно влияет на качество жизни [6]. В связи с ограничением медикаментозного лечения ФП у пациентов с ХСН из-за побочного действия многих антиаритмических препаратов катетерная абляция (КА) представляет эффективным методом восстановления и длительного удержания синусового ритма. Единственным доступным препаратом для медикаментозной кардиоверсии и длительного применения у пациентов с ХСН остается амиодарон. Было показано, что КА ФП в сравнении с амиодароном ассоциирована с более длительным удержанием СР и приводит к уменьшению внеплановых госпитализаций и смертности [7]. Результаты ряда крупных рандомизированных и наблюдательных исследований говорят о том, что КА ФП у пациентов с ХСН и низкой ФВ (СНнФВ) ЛЖ приводит к увеличению ФВ ЛЖ, толерантности к физической нагрузке и уменьшению смертности и количества госпитализаций, связанных с декомпенсацией ХСН [8]. Однако группа пациентов в этих исследованиях гетерогенна по значению ФВ ЛЖ. Например, в исследовании SAMTAF [9] изучались пациенты с ФВ ЛЖ менее 50%, а в исследовании CASTLE AF [10] – менее 35%. В соответствии с современными рекомендациями Европейского кардиологического общества и Российского Общества специалистов по СН низкая фракция ФВ ЛЖ определяется как менее 40% [11]. А влияние КА ФП на поддержание СР и систолическую функцию ЛЖ у этой группы пациентов мало изучено.

Целью нашего исследования явилось изучение эффективности радиочастотной КА ФП у пациентов с СНнФВ и влияния радиочастотной абляции ФП на обратное ремоделирование левых камер сердца, а также выявление факторов, ассоциированных с удержанием СР.

Материалы и методы

В исследование ретроспективно включено 47 пациентов (39 мужчин, средний возраст $53,3 \pm 10$ лет) с СНнФВ и ФП, которым в период с января 2012 г. по июнь 2017 г. была выполнена КА ФП. Критериями включения в исследование были: возраст старше 18 лет, наличие пароксизмальной или персистирующей формы ФП, ФВ ЛЖ <40%, симптомная ФП.

В проспективную электронную базу данных вносились демографические данные, клиническая характеристика пациентов, форма ФП, сопутствующая патология, ЭхоКГ показатели до абляции, риск тромбоэмболических осложнений.

Пациентам проводилась радиочастотная катетерная абляция легочных вен под местной анестезией и седацией. Выполнялась пункция правой бедренной вены и правой подключичной вены. Вводился десятиполюсный диагностический электрод (Webster, Biosense Webster, США) в коронарный синус. Под контролем флюороскопии выполнялась двойная транссептальная пункция (игла BRK-1, St. Jude Medical, США), в левое предсердие (ЛП) вводилось два транссептальных неуправляемых интродьюсера (Preface, Cordis, США), через которые проводились циркулярный 20-полюсный диагностический электрод (Lasso 2515, Biosense Webster, США) и 3,5-мм абляционно-картирующий (NaviStar ThermoCool или SmartTouch, Biosense Webster, США). Выполнялась трехмерная реконструкция левого предсердия с использованием системы CARTO 3 (Biosense Webster, США). Затем проводилась циркулярная абляция вокруг левых и правых легочных вен методом «точка-за-точкой» до анатомического замыкания круга абляции и электрической изоляции вен (контроль абляции по мощности, мощность воздействий до 25–35 Вт по передней стенке и 20–30 Вт по задней стенке ЛП; длительность аппликаций 10–40 с). При наличии зарегистрированного на ЭКГ типичного трепетания предсердий проводилась абляция кавотрикуспидального истмуса. При сохранении ФП после изоляции легочных вен проводилась электрическая кардиоверсия. Затем на фоне СР проводилось вольтажное картирование ЛП, зоны миокарда ЛП с амплитудой от 0,2 до 0,5 В считались измененными и способными к поддержанию тахиаритмий, проводилась абляция и электрическая изоляция этих зон. При спонтанном возникновении или индукции ритмичных предсердных тахикардий выполнялись картирование и их абляция. Протокол индукции: «пачка» стимулов

с диагностического электрода в коронарном синусе длительностью 8 с с циклами 300, 250 и 200 мс.

Послеоперационное наблюдение за пациентами осуществлялось при личных визитах и/или посредством удаленной связи по телефону и электронной почте. Рецидивы аритмии определялись в случае детекции на ЭКГ устойчивого нарушения ритма (ФП или ритмичной предсердной тахикардии), а также в случае жалоб пациентов на типичные для них ощущения аритмии, даже если аритмия не была документирована на ЭКГ. Данные ЭКГ были представлены лично или по электронной почте. ЭхоКГ выполнялась в течение периода наблюдения по показаниям лечащего кардиолога. Средний период наблюдения до последнего контакта составил 3 года (от 0,5 до 6 лет). Персональный контакт с оценкой рецидивов ФП и повторными ЭхоКГ данными выполнен с 30 (64%) пациентами. У 17 пациентов было недостаточно данных для оценки отдаленных результатов (рис. 1). При наблюдении регистрировались следующие показатели: наличие или отсутствие рецидива тахикардии, повторные абляции, ЭхоКГ показатели. В первую очередь оценивались частота удержания SR, обратное ремоделирование левых камер сердца и увеличение ФВ ЛЖ.

Исследование проводилось в соответствии с положениями Хельсинкской декларации. Все пациенты подписали согласие на участие в исследовании с регистрацией медицинских данных.

Определения

ФП определялась как пароксизмальная, персистирующая и длительносуществующая персистирующая согласно действующим национальным [12] и европейским рекомендациям [13]. Рефрактерной считалась тахикардия, резистентная к двум и более антиаритмическим препаратам. Оптимальная медикаментозная терапия ХСН включала в себя иАПФ или антагонист к рецепторам АП типа, β -АБ, петлевой диуретик и антагонист минералокортикоидных рецепторов, а при наличии соответствующих показаний – имплантированный кардиовертер-дефибриллятор и устройство кардиоресинхронизирующей терапии [11].

Статистический анализ

Статистический анализ выполнялся в программе IBM SPSS Statistics 10 (IBM, США). Все непрерывные переменные были выражены как среднее $\pm$ стандартное отклонение. Для проверки гипотезы сходности средних значений выборок с нормальным распределением использовался t-критерий Стьюдента. Для сравнения групп с отличным от нормального распределения использовался критерий Манна-Уитни или точный тест Фишера. При оценке различий параметров между группами статистически достоверным считалось значение $p < 0,05$.

Рисунок 1. Дизайн исследования



Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов

Показатели	Исходные данные
Всего пациентов	47
Возраст, лет	53.3 $\pm$ 10
Пол, м/ж	39/8
Форма ФП	
– пароксизмальная	18 (38%)
– персистирующая	29 (62%)
Артериальная гипертензия	32 (68%)
Сахарный диабет 2 типа	5 (10%)
Индекс массы тела, кг/м ²	30,6 $\pm$ 4,3
Ишемическая болезнь сердца	13 (27%)
– стентирование в анамнезе	2 (4%)
– коронарное шунтирование	4 (8%)
Острое нарушение мозгового кровообращения	3 (6%)
Дилатационная кардиомиопатия	18 (38%)
Имплантируемые устройства	10 (21%)
– ИКД	6 (12%)
– СРТ	3 (6%)
– ПЭКС	1 (3%)
Патология щитовидной железы	11 (23%)
– амиодарон-индуцированная	1 (2%)
CHA ₂ DS ₂ -Vasc	2,47 $\pm$ 1,33
ФК ХСН по NYHA	1,73 $\pm$ 0,94

ИКД – имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, ПЭКС – постоянный электрокардиостимулятор, СРТ – сердечная ресинхронизирующая терапия, ФП – фибрилляция предсердий.

Результаты

У 18 (38%) пациентов ФП имела пароксизмальную форму, у 29 (62%) – персистирующую. Сопутствующая патология была представлена АГ (n=32), различными формами ИБС (n=14), СД 2 типа (n=5), ожирением (n=26), патологией щитовидной железы (n=11),

в момент операции у всех пациентов имел место эутиреоз. Средний риск тромбоэмболических осложнений по шкале CHA₂DS₂-Vasc был равен $2,47 \pm 1,33$ баллов. Десять (21%) пациентов были с различными имплантированными устройствами. Подробная клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Всем пациентам проводилась радиочастотная изоляция легочных вен, у 6 (12%) пациентов одновременно выполнялась абляция кавотрикуспидального истмуса в связи с наличием сопутствующего типичного трепетания предсердий. У 9 (21%) пациентов были выполнены дополнительные линейные воздействия в ЛП: в 8 случаях для изоляции задней стенки ЛП, в 6 – для создания блокады проведения по крыше ЛП, в 4 – выполнена абляция передней стенки ЛП, у 1 пациента – абляция нижней стенки. Двум пациентам в связи с наличием атипичного трепетания предсердий проводились воздействия в митральном перешейке. У 1 пациента после изоляции легочных вен была диагностирована тахикардия из верхней полой вены, в связи с чем была выполнена ее изоляция.

Наблюдение

Персональный контакт был выполнен с 30 (64%) пациентами. С 17 пациентами, проживающими в других регионах, потерян контакт по указанным номерам телефонов и/или электронным адресам. Повторные КА в связи с рецидивами ФП потребовались 9 (30%) пациентам; среднее количество процедур абляции на 1 пациента за все время наблюдения составило 1,3. У одного пациента не удалось восстановить СР во время операции, несмотря на неоднократные попытки электрической кардиоверсии.

Через 6 мес. наблюдения отсутствие рецидивов отмечалось у 24 (80%) пациентов. К концу периода наблюдения, с учетом выполнения повторных абляций, отсутствие рецидивов аритмии было отмечено у 16 (53%) пациентов: при пароксизмальной ФП – 50%; при персистирующих формах – 50%. Среднее время до первого рецидива аритмии составило $15,6 \pm 13,3$ мес.

Семи (23%) пациентам с персистирующей формой ФП были проведены дополнительные линейные воздействия в ЛП: 5 пациентам в группе с длительным удержанием синусового ритма, 2 – в группе с наличием рецидива тахикардии ($p > 0,05$).

При сравнении клинических характеристик в группах с рецидивом ФП и безрецидивным течением были получены следующие данные: средний возраст в группе с СР равен $57 \pm 8,9$ годам, а в группе с рецидивом тахикардии $51,5 \pm 11,6$ ($p = 0,48$), в группе с безрецидивным течением было 10 мужчин и 6 женщин, а в группе с рецидивом – 13 мужчин и 1 женщина ($p = 0,08$). Среднее значение ИМТ в группе с СР было $31,8 \pm 3,7$ кг/м², а в группе с ФП $30,5 \pm 5,0$ кг/м² ($p = 0,42$). АГ имели 13 пациентов с СР

и 10 пациентов с рецидивом ФП ($p = 0,64$), СД страдали 3 пациента в группе с СР и 2 пациента с рецидивом ФП ($p = 1,0$). Различными формами ИБС страдали 6 пациентов с СР и 2 с рецидивом ($p = 0,22$). Острое нарушение мозгового кровообращения перенесли 2 пациента в группе с СР и 1 пациент в группе с рецидивом ФП ($p = 1,0$). Среднее значение ФК ХСН по NYHA для пациентов с СР составило $1,4 \pm 1,08$, а для пациентов с рецидивом ФП $1,82 \pm 0,92$ ($p = 0,57$).

Средние значения размера ЛП в группе с отсутствием рецидивов было равно $49 \pm 6,6$ мм, а индекса объема ЛП (иОЛП) – $50,8 \pm 14,7$ мл/м². В группе с рецидивом тахикардии – $51 \pm 6,51$ мм и $61 \pm 15,2$ мл/м² соответственно. Различия недостоверны ($p > 0,05$).

Медикаментозное лечение

Пациенты были выписаны с оптимальной медикаментозной терапией ХСН (в соответствии с национальными рекомендациями и рекомендациями Европейского кардиологического общества, актуальными на момент выписки из стационара). Антиаритмическая терапия в 57% случаев была представлена амиодароном, в 10% случаев соталолом, в 33% случаев антиаритмическая терапия была представлена только бета-блокаторами. В группе с отсутствием рецидивов тахикардии 10 (56%) пациентов получали терапию амиодароном, 1 (6%) пациент – соталолом, 5 (38%) пациентов – β-АБ. В группе с рецидивом ФП 7 (50%) пациентов получали амиодарон, 2 (15%) пациента – соталол и 5 (35%) пациентов – только β-АБ. При среднем периоде наблюдения 3 года (0,5–6 лет) у одной пациентки в группе с безрецидивным течением ФП и без антиаритмической терапии через 6 мес. после процедуры абляции с учетом восстановленной ФВ ЛЖ была инициирована терапия пропафеноном. У двух пациентов в группе с рецидивом тахикардии была выбрана тактика контроля частоты ритма, и амиодарон был заменен в одном случае на β-АБ, во втором случае – на дигоксин. Все остальные пациенты при наблюдении продолжали прием ранее назначенных антиаритмических препаратов. Все пациенты выписывались на антикоагулянтной терапии, в 52% случаев препаратом выбора был варфарин, в 48% – прямые пероральные антикоагулянты.

Динамика ЭхоКГ данных

При наблюдении от 6 мес. и более отмечено значимое увеличение ФВ ЛЖ. Было выявлено достоверное снижение конечно-диастолического объема (КДО) ЛЖ, конечно-систолического объема (КСО) ЛЖ, конечно-систолического размера (КСР) ЛЖ, а также уменьшение степени митральной регургитации, что говорит об обратном ремоделировании левых камер сердца. Положительное влияние КА ФП отразилось и на косвенных показателях легочной

гипертензии: значительно снизилось расчетное систолическое давление в легочной артерии и уменьшилась степень трикуспидальной регургитации. Более подробно динамика ЭхоКГ картины показана в таблице 2.

При суб-анализе групп с отсутствием и наличием рецидива ФП до аблации выявлено отсутствие значимых различий между анализируемыми ЭхоКГ параметрами, кроме степени митральной регургитации, что говорит об исходно идентичных группах наблюдения ($p>0,05$). В послеоперационном периоде в среднем через 3 года (0,6 мес – 6 лет) отмечалось сопоставимое ремоделирование левых камер сердца как в подгруппе с наличием рецидива, так и в подгруппе с отсутствием рецидива ($p>0,05$). Однако восстановление ФВ ЛЖ более выражено в группе с отсутствием рецидива ФП ($p=0,004$) (табл. 2).

Динамика показателей систолической функции ЛЖ, структурного поражения ЛЖ и ЛП у пациентов с пароксизмальной и персистирующей формой ФП значительно не отличалась (Δ ФВ ЛЖ +18% против +17%, $p=0,72$; Δ КДО ЛЖ – 7 против 8 мл, $p=0,63$; ДиОЛП 13 против 13 мл/м², $p=0,98$; Дразмер ЛП – 5 мм против 6 мм, $p=0,72$).

Обсуждение

В данном исследовании мы показали, что КА ФП у пациентов с СНнФВ приводит к достоверному повыше-

нию ФВ ЛЖ, обратному ремоделированию левых камер сердца как у пациентов с длительным удержанием СР, так и у пациентов с рецидивом ФП. Также положительный эффект КА не зависел от формы ФП. При этом для повышения вероятности удержания СР требовались повторные процедуры аблации. Дополнительные линейные воздействия по ЛП у пациентов с персистирующей формой ФП не были ассоциированы с длительным антиаритмическим эффектом КА.

Анализируя демографические и клинические данные наших пациентов и их влияние на исходы КАК ФП, мы не обнаружили достоверного различия между пациентами с длительным удержанием СР и пациентами с рецидивом тахикардии. Пациенты, находившиеся на СР при последнем контакте, отмечали значимое улучшение переносимости повседневных физических нагрузок.

Для достижения длительного удержания СР зачастую требуются дополнительные процедуры аблации. Радиочастотная изоляция легочных вен направлена на достижение двунаправленной блокады проведения. Персистирующая изоляция всех легочных вен после одной процедуры аблации является сложной задачей, так как выполнение трансмуральных воздействий может привести к перфорации сердца. Поэтому при повторных аблациях операторы обнаруживают восстановление про-

Таблица 2. Динамика ЭхоКГ параметров в группах отсутствия и наличия рецидивов ФП после аблации

Показатель	До аблации			После аблации			Δ параметров до аблации против Δ параметров после аблации			Всего		
	Безрецидивное течение	С рецидивом	p	Безрецидивное течение	С рецидивом	p				До аблации	После аблации	p
ФВ ЛЖ, %	31,9±6,4	32,6±6,0	0,189	52,6±12,4	42,4±14,9	0,004	+15,4	+14,5	0,001	32,3±6,1	47,5±14,3	0,000007
Размер ЛП, мм	49,2±4,9	51,7±7,7	0,56	44,1±6,2	44,5±4,4	0,37	-6,0	+6,8	0,977	50,3±6,2	44,3±5,4	0,0002
иОЛП, мл/м ²	48,6±10,8	59,3±18,9	0,248	37,4±7,9	48,6±12,4	0,151	-11,0	+13,6	0,428	52,6±14,8	41,6±10,9	0,005
КДО ЛЖ, мл	171,6±43,0	179,5±52,7	0,762	148,2±39,1	142,0±34,6	0,808	-28,1	+31,9	1,0	174,2±45,0	146,1±36,7	0,0016
КСО ЛЖ, мл	114,8±36,8	115,0±38,2	0,743	72,8±30,2	68,2±20,4	0,348	-43,6	+30,9	0,494	114,8±36,2	71,2±26,8	0,00001
КДР ЛЖ, мм	60,2±7,1	58,3±6,7	0,943	58,2±7,0	57,3±8,3	0,144	-1,6	+6,3	0,479	59,4±6,8	57,8±6,3	0,296
КСР ЛЖ, мм	48,8±6,8	45,4±10,4	0,938	41,1±7,0	43,8±7,9	0,08	-5,8	+9,5	0,145	47,8±7,9	41,9±7,1	0,027
МР, степень	1,3±0,6	2,0±0,6	0,003	0,4±0,7	1,6±0,9	0,01	-0,63	+0,7	0,549	1,6±0,7	1,1±1,0	0,001
РСДЛА, мм рт.ст.	36,5±7,6	38,6±8,5	0,538	29,7±12,7	39,5±11,3	0,063	-4,9	+10,4	0,393	37,3±7,8	34,7±17,3	0,049
ТР, степень	1,4±0,8	1,4±1,0	0,962	0,5±0,7	0,9±1,3	0,411	-0,77	+1,1	0,462	1,4±0,9	0,7±1,0	0,02

p – показатель значимости различий.

иОЛП – индекс объема левого предсердия, КДО ЛЖ – конечно-диастолический объем ЛЖ, КДР ЛЖ – конечно-диастолический размер ЛЖ, КСО ЛЖ – конечно-систолический объем ЛЖ, КСР ЛЖ – конечно-систолический размер ЛЖ, ЛП – левое предсердие, МР – митральная регургитация, РСДЛА – расчетное систолическое давление над легочной артерией,

ТР – трикуспидальная регургитация.

ведения в одной, а то и более легочных венах [14]. В отношении длительности удержания СР и успешности одной и нескольких процедур аблации наши данные совпадают с таковыми в крупном мета-анализе, выполненном Liang JJ и Callans DJ [8]. Исследователи показали, что свобода от рецидивов ФП в результате одной процедуры аблации у пациентов с СНнФВ равна 28–55%, а после нескольких процедур данный показатель возрастает до 64–96%, среднее количество аблаций на пациента равно 1,4.

В интервенционной аритмологии актуальным является вопрос дополнительных линейных воздействий в ЛП у пациентов с персистирующей формой ФП. В крупном мета-анализе данных ряда исследований было показано, что эффективность изоляции только легочных вен не уступает эффективности изоляции легочных вен с линейными воздействиями в ЛП [15]. В нашем исследовании мы не получили значимой эффективности дополнительных аппликаций в ЛП у пациентов с персистирующей ФП, однако данные могут быть недостоверны в связи с небольшим числом пациентов.

В нашей когорте пациентов не было выявлено ассоциаций между возрастом, полом, сопутствующей патологией, наличием ФР и эффективностью КА ФП у пациентов с СНнФВ. Известно, что мужской пол [16], ожирение [17], наличие клиники ХСН [18] и размер ЛП и иОЛП [19] имеют предсказательную значимость в отношении рецидива аритмии. Однако в литературе не описано влияние вышеописанных показателей на эффективность КА ФП у пациентов с низкой ФВ ЛЖ. Пациенты с ХСН и ФП заведомо имеют очень высокий риск сердечно-сосудистых осложнений. Влияние таких основных ФР сердечно-сосудистых осложнений, как возраст, пол, ожирение, АГ, СД 2 типа, ИБС, на исходы КА ФП у пациентов со сниженной ФВ ЛЖ пока мало изучено. При анализе ФР нашей когорты пациентов мы не обнаружили достоверной корреляции между вышеописанными ФР и исходами хирургического лечения ФП.

Восстановление систолической функции ЛЖ и обратное ремоделирование левых камер сердца является суррогатным положительным эффектом КА ФП у пациентов с СНнФВ. Отрицательные гемодинамические эффекты ФП, приводящие к развитию ХСН, заключаются в потере систолы предсердий, уменьшении диастолического наполнения ЛЖ, снижении сердечного выброса, а также увеличении среднего диастолического давления в ЛП и давления заклинивания в легочных капиллярах. И наоборот, активация РААС и симпатической нервной системы, ремоделирование левых камер сердца, в том числе увеличение диаметра ЛП и давления в ЛП, приводят к развитию ФП при ХСН [20]. Таким образом, ФП индуцирует аритмогенную кардиомиопатию со сниженной ФВ ЛЖ, плохо поддающуюся стратегии «контроль

частоты». При этом крупные исследования, сравнивающие подходы «контроль частоты» и медикаментозный «контроль ритма», не выявили превосходства одной тактики над другой [21]. Катетерная аблация ФП показала свои преимущества в отношении регресса симптомов ФП и ХСН, снижения внеплановых госпитализаций и смертности перед медикаментозным лечением у пациентов с СНнФВ [22].

Полученная нами динамика ФВ ЛЖ подтверждается результатами литературного обзора, посвященного данной теме, где ФВ ЛЖ до КА в среднем равна 16–32%, а после аблации она возрастает на 4,5–18% [23]. Положительное влияние КА отражается также на обратном ремоделировании левых камер сердца [24], уменьшении митральной регургитации [23]. При этом динамика наиболее выражена у пациентов с персистирующей формой ФП [25].

Дополнительными положительными эффектами КА ФП у пациентов с СНнФВ, по данным ряда клинических исследований, является повышение толерантности к физическим нагрузкам, улучшение показателей качества жизни, улучшение результатов теста 6-мин ходьбы [6, 8, 9, 25].

Ограничения исследования

Основные ограничения исследования – ретроспективный дизайн и потеря контакта с 17 из 47 пациентов, проживающих в удаленных регионах. С пациентами утрачен контакт после выписки из стационара, не было возможности получить информацию о состоянии их здоровья. В исследовании не была запланирована группа контроля, и работа представляет собой анализ динамики параметров у пациентов, оставшихся под наблюдением после аблации ФП. У 62% пациентов была персистирующая ФП, анализ ЭхоКГ данных до аблации проводился на фоне аритмии. У пациентов с пароксизмальной ФП до аблации, а также у пациентов в послеоперационном периоде не во всех протоколах ЭхоКГ указывался тип ритма (ФП или СР) и, соответственно, анализ данных проводился без учета типа ритма.

Заключение

Катетерная аблация ФП у пациентов с ХСН и низкой ФВ ЛЖ ассоциирована с улучшением систолической функции ЛЖ, обратным ремоделированием левых камер сердца. Для повышения вероятности длительного удержания СР зачастую требуются повторные вмешательства. Катетерную аблацию следует рассматривать как эффективный метод лечения ФП у пациентов с СНнФВ.

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов в отношении данной работы.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Santhanakrishnan R, Wang N, Larson MG, Magnani JW, McManus DD, Lubitz SA et al. Atrial fibrillation begets heart failure and vice versa: temporal associations and differences in preserved versus reduced ejection fraction. *Circulation*. 2016;133(5):484–92. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018614
2. Heist EK, Ruskin JN. Atrial Fibrillation and Congestive Heart Failure: Risk Factors, Mechanisms, and Treatment. *Progress in Cardiovascular Diseases*. 2006;48(4):256–69. DOI: 10.1016/j.pcad.2005.09.001
3. Lobel RM, Lustgarten DL. Treatment of Arrhythmias in Patients with Congestive Heart Failure. *Current Treatment Options in Cardiovascular Medicine*. 2004;6(6):519–29. PMID: 15496269
4. Lubitz SA, Benjamin EJ, Ellinor PT. Atrial fibrillation in congestive heart failure. *Heart Failure Clinics*. 2010;6(2):187–200. DOI: 10.1016/j.hfc.2009.11.001
5. Cha Y-M, Redfield MM, Shen W-K, Gersh BJ. Atrial Fibrillation and Ventricular Dysfunction: A Vicious Electromechanical Cycle. *Circulation*. 2004;109(23):2839–43. DOI: 10.1161/01.CIR.0000132470.78896.A8
6. Al Halabi S, Qintar M, Hussein A, Alraies MC, Jones DG, Wong T et al. Catheter Ablation for Atrial Fibrillation in Heart Failure Patients. *JACC: Clinical Electrophysiology*. 2015;1(3):200–9. DOI: 10.1016/j.jacep.2015.02.018
7. Di Biase L, Mohanty P, Mohanty S, Santangeli P, Trivedi C, Lakkireddy D et al. Ablation Versus Amiodarone for Treatment of Persistent Atrial Fibrillation in Patients with Congestive Heart Failure and an Implanted Device: Results From the AATAC Multicenter Randomized Trial. *Circulation*. 2016;133(17):1637–44. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.019406
8. Liang JJ, Callans DJ. Ablation for Atrial Fibrillation in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. *Cardiac Failure Review*. 2018;4(1):33–37. DOI: 10.15420/cfr.2018:3:1
9. Hunter RJ, Berriman TJ, Diab I, Kamdar R, Richmond L, Baker V et al. A Randomized Controlled Trial of Catheter Ablation Versus Medical Treatment of Atrial Fibrillation in Heart Failure (The CAMTAF Trial). *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2014;7(1):31–8. DOI: 10.1161/CIRCEP.113.000806
10. Marrouche NF, Brachmann J, Andresen D, Siebels J, Boersma L, Jordaens L et al. Catheter Ablation for Atrial Fibrillation with Heart Failure. *New England Journal of Medicine*. 2018;378(5):417–27. DOI: 10.1056/NEJMoa1707855
11. 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/ehf.592
12. Sulimov V.A., Golitsin S.P., Panchenko E.P., Popov S.V., Revishvili A.Sh., Shubik Yu.V. et al. Diagnosis and treatment of atrial fibrillation. Recommendations of RSC, RSSA and ACVS. *Russian Journal of Cardiology*. 2013;18 (4 S3):1–100. [Russian: Сулимов В.А., Голицын С.П., Панченко Е.П., Попов С.В., Ревишвили А.Ш., Шубик Ю.В. и др. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации РКО, ВНОА и ААСХ. Российский кардиологический журнал. 2013;18(4 S3):1–100]
13. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *European Heart Journal*. 2016;37(38):2893–962. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw210
14. Tzou WS, Marchlinski FE, Zado ES, Lin D, Dixit S, Callans DJ et al. Long-Term Outcome After Successful Catheter Ablation of Atrial Fibrillation. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2010;3(3):237–42. DOI: 10.1161/CIRCEP.109.923771
15. Wynn GJ, Das M, Bonnett LJ, Panikker S, Wong T, Gupta D. Efficacy of Catheter Ablation for Persistent Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis of Evidence from Randomized and Nonrandomized Controlled Trials. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2014;7(5):841–52. DOI: 10.1161/CIRCEP.114.001759
16. Desai Y, Levy MR, Irvanian S, Clermont EC, Kelli HM, Eisner RL et al. Clinical and anatomic predictors of need for repeat atrial fibrillation ablation. *World Journal of Cardiology*. 2017;9(9):742–8. DOI: 10.4330/wjc.v9.i9.742
17. Wang TJ. Obesity and the Risk of New-Onset Atrial Fibrillation. *JAMA*. 2004;292(20):2471–7. DOI: 10.1001/jama.292.20.2471
18. Hsu L-F, Jais P, Sanders P, Garrigue S, Hocini M, Sacher F et al. Catheter Ablation for Atrial Fibrillation in Congestive Heart Failure. *New England Journal of Medicine*. 2004;351(23):2373–83. DOI: 10.1056/NEJMoa041018
19. Njoku A, Kannabhiran M, Arora R, Reddy P, Gopinathannair R, Lakkireddy D et al. Left atrial volume predicts atrial fibrillation recurrence after radiofrequency ablation: a meta-analysis. *EP Europace*. 2018;20(1):33–42. DOI: 10.1093/europace/eux013
20. Calkins H, Hindricks G, Cappato R, Kim Y-H, Saad EB, Aguinaga L et al. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2017;14(10):e275–444. DOI: 10.1016/j.hrthm.2017.05.012
21. Caldeira D, David C, Sampaio C. Rate versus rhythm control in atrial fibrillation and clinical outcomes: Updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Archives of Cardiovascular Diseases*. 2012;105(4):226–38. DOI: 10.1016/j.acvd.2011.11.005
22. Smer A, Salih M, Darrat YH, Saadi A, Guddeti R, Mahfood Haddad T et al. Meta-analysis of randomized controlled trials on atrial fibrillation ablation in patients with heart failure with reduced ejection fraction. *Clinical Cardiology*. 2018;41(11):1430–8. DOI: 10.1002/clc.23068
23. Malhi N, Hawkins NM, Andrade JG, Krahn AD, Deyell MW. Catheter ablation of atrial fibrillation in heart failure with reduced ejection fraction. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2018;29(7):1049–58. DOI: 10.1111/jce.13497
24. Zhu P, Zhang Y, Jiang P, Wang Z, Wang J, Yin X et al. Effects of radiofrequency catheter ablation on left ventricular structure and function in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology*. 2014;40(2):137–45. DOI: 10.1007/s10840-014-9903-1
25. Anselmino M, Grossi S, Scaglione M, Castagno D, Bianchi F, Senatore G et al. Long-Term Results of Transcatheter Atrial Fibrillation Ablation in Patients with Impaired Left Ventricular Systolic Function. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2013;24(1):24–32. DOI: 10.1111/j.1540-8167.2012.02419.x

Статья поступила 11.11.18 (Received 11.11.18)

Межонов Е. М.¹, Вялкина Ю. А.², Шалаев С. В.²

¹ – ГБУЗ ТО «ОКБ № 1», 625023, Тюмень, ул. Котовского, д. 55,

² – ФГБОУ ВО «Тюменский ГМУ» МЗ РФ, 625023, Тюмень, ул. Одесская, д. 54

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ОСТРОГО КАРДИОРЕНАЛЬНОГО СИНДРОМА У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРОЙ КАРДИАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

Ключевые слова: острая декомпенсация хронической сердечной недостаточности, острый коронарный синдром, острое почечное повреждение, острый кардиоренальный синдром

Ссылка для цитирования: Межонов Е. М., Вялкина Ю. А., Шалаев С. В. Прогностическое значение острого кардиоренального синдрома у пациентов с острой кардиальной патологией. Кардиология. 2019;59(8S):44–55

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Острое почечное повреждение (ОПП), как проявление острого кардиоренального синдрома, является патологическим состоянием с неблагоприятным прогнозом. **Цели.** Оценить распространенность и прогностическое значение ОПП у больных с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности (ОДХСН) с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ) и низкой фракцией выброса (СНнФВ) или острым коронарным синдромом (ОКС), выявить предикторы ОПП. **Материалы и методы.** В проспективное наблюдение включено 863 пациента, из них 141 – ОДХСН, 446 – ОКС без подъема сегмента ST (ОКСБПST) и 276 – инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST (ИМПST). ОПП диагностировали согласно рекомендациям KDIGO. Конечная точка была определена как смерть от сердечно-сосудистых причин. **Результаты.** Конечная точка зарегистрирована у 24,8% пациентов с ОДХСН (наблюдение от 1 до 37 мес., медиана 18 мес.), 4,3% пациентов с ОКСБПST и 10,9% с ИМПST (наблюдение от 1 дня до 14 мес., медиана 12 мес.). ОПП развивалось у 14,8% пациентов с ОДХСН СНсФВ и 11,2% СНнФВ, у 23,1% – ОКСБПST и 21,4% – ИМПST. ОПП увеличивало риск смерти от сердечно-сосудистых причин у пациентов с ОДХСН СНнФВ (относительный риск (ОР) 98,750, 95% доверительный интервал (ДИ): 11,158–873,976, $p < 0,001$) и с ИМПST (ОР 5,395, 95% ДИ: 2,451–11,878, $p < 0,001$), но не у пациентов с ОДХСН СНсФВ (ОР 1,875, 95% ДИ: 0,221–15,930, $p = 0,565$) или ОКСБПST (ОР 1,199, 95% ДИ: 0,421–3,412, $p = 0,734$). В многофакторном анализе выявлены факторы риска развития ОПП у пациентов с ОДХСН СНнФВ: альбуминурия (АУ) > 30 мг/л (ОР 5,763, 95% ДИ: 1,338–24,819, $p = 0,019$), скорость клубочковой фильтрации (СКФ) < 45 мл/мин/1,73 м² при поступлении (ОР 6,593, 95% ДИ: 1,193–36,446, $p = 0,031$) и возраст > 75 лет (ОР 15,933, 95% ДИ: 1,020–248,856, $p = 0,048$). У пациентов с ОКСБПST: возраст > 75 лет (ОР 3,248, 95% ДИ: 1,476–7,146, $p = 0,003$), женский пол (ОР 2,321, 95% ДИ: 1,190–4,526, $p = 0,013$), острая сердечная недостаточность (ОСН) Killip IV (ОР 10,334, 95% ДИ: 1,777–60,110, $p = 0,009$). У пациентов с ИМПST: возраст > 75 лет (ОР 1,761, 95% ДИ: 1,051–2,949, $p = 0,032$), чрескожное коронарное вмешательство на правой коронарной артерии (ОР 2,565, 95% ДИ: 1,193–5,517, $p = 0,016$). **Заключение.** Развитие ОПП ассоциируется с неблагоприятным прогнозом у пациентов с ОДХСН и СНнФВ, ИМПST, но не у пациентов с ОДХСН и СНсФВ, ОКСБПST. Предикторами ОПП у пациентов с ОДХСН СНнФВ являлись СКФ < 45 мл/мин/1,73 м², АУ > 30 мг/л и возраст > 75 лет, у пациентов с ИМПST – возраст > 75 лет, женский пол, ОСН Killip IV, у пациентов с ОКСБПST – возраст > 75 лет, чрескожное коронарное вмешательство на правой коронарной артерии.

Mezhonov E. M.¹, Vyalkina Ju. A.², Shalaev S. V.²

¹ – Regional Clinical Hospital #1 of Tyumen Region, Kotovskogo 55, Tyumen 625023,

² – Tyumen State Medical University, Tyumen, 625023, Odesskaya str. 54

PROGNOSTIC VALUE OF ACUTE CARDIORENAL SYNDROME IN PATIENTS WITH ACUTE CARDIAC PATHOLOGY

Keywords: acute decompensation of chronic heart failure, acute coronary syndrome, acute kidney injury, acute cardiorenal syndrome

For citation: Mezhonov E. M.¹, Vyalkina Ju. A.², Shalaev S. V. Prognostic value of acute cardiorenal syndrome in patients with acute cardiac pathology. Kardiologiya. 2019;59(8S):44–55

SUMMARY

Background. Acute kidney injury (AKI) as a manifestation of acute cardiorenal syndrome is a pathological condition with a poor prognosis. **Aim.** To assess the prevalence and prognostic value of AKI in patients with acute decompensation of chronic heart failure (ADCHF) with a reduced ejection fraction (HFrEF) and with preserved ejection fraction (HFpEF) or acute coronary syndrome (ACS), to identify predictors of AKI. **Materials and methods.** In a prospective study included 863 patients, of which 141 with ADCHE, 446 – non-ST-elevation acute coronary syndromes (NSTEMI-ACS) and 276 – ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI). AKI was diagnosed according to KDIGO recommendations. The end point was defined as death from cardiovascular causes. **Result.** During the follow-up from 1 to 37 months (median follow-up was 18 months) for patients with ADCHE in 24,8% an endpoint was reported. For patients with ACS, the observation time ranged from 1 day to 14 months (median follow-up was 12 months), in 4,3% –

NSTE-ACS, 10,9% – STEMI the end point was recorded. AKI developed in 14,8% of patients with ADCHF HFpEF and 11,2% ADCHF HFrEF, in 23,1% – STEMI and 21,4% – NSTE-ACS. AKI increases the risk of death from cardiovascular causes in patients with ADCHF HFpEF (OR 95% 98,750 (11,158–873,976), $p<0,001$) and STEMI (OR 95% 5,395 (2,451–11,878), $p<0,001$), but did not increase the risk of an endpoint occurrence in patients with ADCHF HFpEF (OR 95% 1,875 (0,221–15,930), $p=0,565$) and NSTE-ACS (OR 95% 1,199 (0,421–3,412), $p=0,734$). The multivariate analysis revealed risk factors for the development of AKI in patients with ADCHF HFpEF: high albuminuria (AU) from 30 mg/l (OR 95% 5,763 (1,338–24,819), $p=0,019$), GFR<45 ml/min initially at admission to hospital (OR 95% 76,593 (1,193–36,446), $p=0,031$), age>75 years (OR 15,933 (1,020–248,856), $p=0,048$). In patients with STEMI: age>75 years (OR 95% 3,248 (1,476–7,146), $p=0,003$), female gender (OR 95% 2,321 (1,190–4,526), $p=0,013$), acute heart failure (AHF) Killip IV (OR 95% 10,334 (1,777–60,110), $p=0,009$). Risk factors for the development of AKI in patients with NSTE-ACS: age>75 years (OR 95% 1,761 (1,051–2,949), $p=0,032$), PCI on RCA (OR 95% 2,565 (1,193–5,517), $p=0,016$). *Conclusion.* In patients with ADCHF HFpEF and STEMI development AKI is associated with a poor prognosis, but does not affect the prognosis of patients with ADCHF HFpEF and NSTE-ACS. AKI in patients with ADCHF HFpEF can be predicted using predictors: GFR<45 ml/min, AU more than 30 mg/l and age>75 years. In patients with STEMI, the predictors of AKI were age>75 years, female gender, AHF Killip IV, and in patients with NSTE-ACS age>75 years, PCI on RCA.

Information about the corresponding author: Mezhonov E. M., e-mail: homunculus@aport.ru

Введение

Острое почечное повреждение (ОПП), как проявление острого кардиоренального синдрома, является патологическим состоянием с неблагоприятным влиянием на прогноз у пациентов в разных клинических ситуациях в неотложной кардиологии. По данным различных авторов, острая СН (ОСН) осложняется развитием ОПП в 10–40% случаев [1–4], что сопряжено с более высоким уровнем смертности и увеличением продолжительности госпитализации. По данным мета-анализа K. Damman и соавт. (2015), ОПП у пациентов с ОСН ассоциировалось с увеличением относительного риска (ОР) смерти в 1,81 раза (ОР 1,81, 95% доверительный интервал (ДИ): 1,55–2,12, $p<0,001$) [5]. Развитие ОПП у пациентов во время госпитализации в стационар в связи с ИМ с подъемом сегмента ST (ИМПСТ) также ухудшает прогноз. Согласно данным регистра ACTION-GTWG частота развития ОПП у пациентов с ИМПСТ составила 16,1%, в том числе 4% с тяжелым ОПП (повышение креатинина сыворотки (Кр) более 88,4 мкмоль/л), а госпитальная летальность среди пациентов с умеренным (повышение Кр от 44,2 до 88,4 мкмоль/л) и тяжелым ОПП составила 14,2 и 31,8% соответственно, в то время как у пациентов без ОПП – 2,1% [6]. Несмотря на высокую распространенность, ОПП до сих пор таит в себе диагностические, прогностические и терапевтические сложности. Целью настоящего исследования стало изучение распространенности ОПП и его прогностического значения у больных, поступающих в стационар в связи с развитием ОСН или ОКС, а также выявление предикторов развития ОПП.

Материалы и методы

В проспективное наблюдение включено 863 пациента, из них 141 в связи с развитием симптомов острой декомпенсации ХСН (ОДХСН) (средний возраст $57,1\pm 9,72$ лет, 75,2% мужчины) и 722 – с ОКС (средний возраст $63,2\pm 11,09$ лет, 72,3% мужчины), в том числе 446 – с ОКС

без подъема сегмента ST (ОКСБПСТ) и 276 – с ИМПСТ. Всем пациентам проводилось общеклиническое обследование (сбор анамнеза, антропометрическое и физическое исследование больного), лабораторно-инструментальное обследование. Лабораторно-инструментальное обследование включало в себя клинические анализы крови, электрокардиографию, ЭхоКГ, биохимический анализ крови с обязательным определением уровня Кр сразу при поступлении в стационар и в динамике на 2-й и 7-й дни госпитализации, а также более часто при необходимости. ОДХСН диагностировали на основании общепринятых критериев: быстрое внезапное нарастание симптомов СН у пациентов с ранее диагностированной ХСН при наличии объективных признаков поражения сердца (систолическая и/или диастолическая дисфункция по данным ЭхоКГ). Пациенты с ОДХСН были дополнительно разделены на 2 группы по ФВ ЛЖ: с сохраненной ($\geq 50\%$) (СНсФВ) и низкой ($<40\%$) ФВ (СНнФВ). Для диагностики ИМПСТ и ОКСБПСТ использовали критерии российских рекомендаций по диагностике и лечению больных ИМПСТ [7] и российских рекомендаций по диагностике и лечению больных ОКСБПСТ [8, 9] соответственно. Для стратификации риска больных ИМПСТ и ОКСБПСТ с ОСН использовалась классификация Т. Killip. Классификация Killip была определена первым врачом при поступлении пациента в стационар. Чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) у пациентов с ОКС выполнялось с использованием радиального или бедренного доступа (по усмотрению оператора). Сроки проведения ЧКВ у пациентов с ОКСБПСТ зависели от риска госпитальной летальности по шкале GRACE при поступлении в стационар, таким образом, для пациентов высокого риска не превышали 24 ч и для пациентов среднего и низкого рисков – 72 ч с момента госпитализации в стационар. До проведения ЧКВ пациенты получали ацетилсалициловую кислоту 250 мг и клопидогрел 600 мг ($n=648$) или тикагрелор 180 мг ($n=67$) и внутривенный

болюс нефракционированного гепарина (4000–6000 МЕ, адаптированный по весу). Все пациенты получали неионное, трийодированное, низкоосмолярное, водорастворимое рентгеноконтрастное средство 300 или 370 мг йода/мл (Ультравист, Байер Фарма АГ, Берлин, Германия или Йопамиро, Патеон Италия С.п.А. Виа Мороленсе Ферентино, Италия). После уточнения характера поражения коронарных артерий выполнялось прямое стентирование коронарных артерий или баллонная предилатация с последующим стентированием по усмотрению оператора. Для оценки функционального состояния почек рассчитывали скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле CKD-EPI. ОПП диагностировали согласно рекомендациям KDIGO [10]. ОПП 1-й степени регистрировали в случае повышения уровня Кр в 1,5–1,9 раза выше от исходного, которое, как известно или предполагается, произошло в течение 7 суток или повышения на $\geq 26,5$ мкмоль/л в течение 48 ч, ОПП 2-й степени – повышения уровня Кр в 2,0–2,9 раза выше исходного, которое, как известно или предполагается, произошло в течение 7 суток, ОПП 3-й степени – повышения уровня Кр в 3 раза выше исходного, которое, как известно или предполагается, произошло в течение 7 суток или повышение до $\geq 353,6$ мкмоль/л в течение 48 ч. ОПП считали транзиторным при снижении уровня Кр до исходных значений ($\pm 10\%$) к моменту выписки, в противном случае его определяли как персистирующее. В большинстве случаев уровень Кр до поступления в стационар был неизвестен, поэтому судить о наличии хронической болезни почек было трудно.

Критериями исключения для пациентов с ОДХСН являлись ОКС, а также текущее или планируемое лечение с помощью ультрафильтрации или гемодиализа. Критериями исключения для пациентов с ИМПСТ и ОКСБПСТ были: резкое отклонение мышечной массы пациента от средних величин, выраженные истощение и ожирение ($\text{ИМТ} < 15$ и > 40 кг/м²), беременность, заболевания скелетной мускулатуры (миодистрофии), параличи/парезы конечностей, состояние после пересадки почки, предполагаемые затруднения последующего наблюдения больных. В ходе исследования пациенты получали оптимальную терапию ОДХСН в соответствии с национальными рекомендациями. Все пациенты с ИМПСТ и ОКСБПСТ получали стандартную фармакологическую терапию согласно рекомендациям по ведению пациентов с ИМПСТ и ОКСБПСТ соответственно. В течение периода наблюдения от 1 до 37 мес. (медиана 18 мес.) для пациентов с ОДХСН и от 1 дня до 14 мес. для пациентов с ОКС (медиана 12 мес.) регистрировали развитие сердечно-сосудистых осложнений. Конечная точка была определена, как смерть от сердечно-сосудистых причин. Исходы оценивали через 3, 6 и 12 мес. после выписки пациента

из стационара при телефонном опросе. Смерть считалась сердечно-сосудистой, если другая причина не была очевидной. Исследование Кр проводили кинетическим колориметрическим методом на анализаторе Cobas Integra Instrument (Roche Diagnostic, Германия).

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием статистических пакетов программ SPSS Statistics 23.0. Для определения статистической значимости различий непрерывных величин в зависимости от параметров распределения использовали непарный t-критерий Стьюдента или U-критерий Манна-Уитни. При сравнении трех независимых групп и более по одному признаку в зависимости от параметров распределения использовали критерий Краскала-Уоллиса или однофакторный дисперсионный анализ. Для выявления предикторов развития неблагоприятных исходов выбран прямой пошаговый алгоритм бинарной логистической регрессии с оценкой относительного риска и 95% доверительного интервала. Переменные со значением $p < 0,05$ в однофакторном анализе включали в многофакторный анализ. Для проведения анализа выживаемости использованы оценки Каплана–Мейера и графики функции выживаемости. Для всех проведенных анализов различия считали достоверными при двустороннем уровне значимости $p < 0,05$. В случае нормального распределения данные представлены в виде $M \pm SD$, где M – среднее арифметическое, SD – стандартное отклонение, в противном случае данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха – Me (25-й процентиль; 75-й процентиль). Исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской Декларации.

Результаты

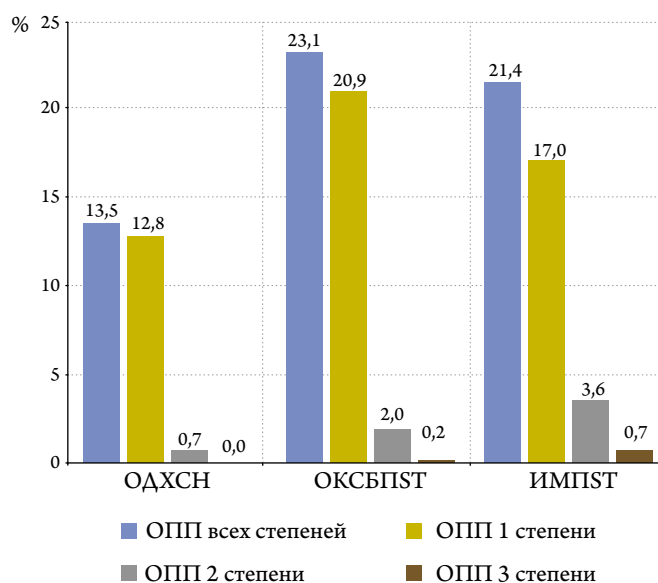
Распространенность ОПП среди пациентов с ОКСБПСТ и ИМПСТ в нашем исследовании была несколько выше, чем среди пациентов с ОДХСН (рис. 1).

Клиническая характеристика больных ОДХСН в зависимости от наличия ОПП представлена в таблице 1. У пациентов с ОПП по сравнению с больными без ОПП были выше значения альбуминурии (АУ) и ниже уровень гемоглобина и СКФ, группы не различались по возрасту ($p = 0,070$) и полу ($p = 1,0$); также не было выявлено различий в частоте ИБС ($p = 0,563$), гипертонической болезни ($p = 0,124$), СД ($p = 0,567$), анемии ($p = 0,194$). У пациентов с ОПП использовались более высокие дозы внутривенных диуретиков как в первые 48 ч госпитализации, так и за все время госпитализации. В течение последующего наблюдения от 1 до 37 мес. (медиана 18 мес.) среди пациентов с ОДХСН у 35 больных (24,8%) зарегистрировано наступление конечной точки.

При разделении пациентов ОДХСН на группы с СНсФВ ($n = 27$, 19,1%) и СНнФВ ($n = 98$, 69,5%) не было

выявлено различий в частоте развития ОПП (14,8 и 11,2%, $p=0,318$), сопутствующей патологии в зависимости от наличия или отсутствия ОПП, а также в частоте назначения различных групп препаратов, включая внутривенные диуретики ($p=0,561$ и $p=1,0$ соответственно), вазодилататоры ($p=0,545$ и $p=1,0$ соответственно) и необходимость в инотропной поддержке ($p=1,00$ и $p=0,155$ соответственно). Среди пациентов с СНнФВ и ОПП по сравнению с пациентами без ОПП чаще встречались пациенты в возрасте старше 75 лет (18,2 и 1,1%, $p=0,033$), значения АУ были выше (32 [0,0; 270] и 0,01 [0,0; 0,02] мг/л и, $p=0,004$), в то время как уровни Кр ($p=0,946$) и СКФ при поступлении ($p=0,407$), значения гемоглобина ($p=0,336$) не различались. У пациентов с СНсФВ и ОПП по сравнению с пациентами без ОПП значения гемоглобина ($p=0,060$) и АУ ($p=0,111$) не различались, в то время как уровень Кр был выше (214 [92; 342] и 78 [66; 103] мкмоль/л, $p=0,022$), а СКФ при поступлении – ниже (39 ± 29 и 71 ± 23 мл/мин/1,73 м², $p=0,025$). У пациентов с СНнФВ с ОПП и без ОПП дозы внутривенных диуретиков как в первые 48 ч госпитализации (80 [40; 100] и 60 [40; 100] мг, $p=0,503$), так и за все время госпитализации (140 [100; 510] и 100 [50; 380] мг, $p=0,387$) не различались. В то время как у пациентов с СНсФВ с ОПП дозы внутривенных диуретиков как в первые 48 ч госпитализа-

Рисунок 1. Распространенность ОПП среди пациентов с ОДХСН, ОКСБПСТ и ИМПСТ



ции (100 [80; 135] и 60 [40; 100] мг, $p=0,040$), так и за все время госпитализации (460 [350; 870] и 180 [70; 380] мг, $p=0,026$) были выше в сравнении с пациентами без ОПП.

Клиническая характеристика больных ИМПСТ в зависимости от наличия ОПП представлена в таблице

Таблица 1. Характеристика пациентов ОДХСН в зависимости от наличия ОПП

Показатель	Все пациенты	ОПП (-) (n=122)	ОПП (+) (n=19)	p
САД при поступлении, мм рт. ст.	137±29	135±29	144±25	0,379
ДАД при поступлении, мм рт. ст.	79±13	80±13	76±12	0,444
ЧСС при поступлении, ударов/мин	96±28	98±29	87±24	0,220
<i>Лабораторные данные</i>				
ФВ ЛЖ, %	38±14	38±14	38±13	0,999
Гемоглобин, г/л	137±21	138±20	127±28	0,042
Креатинин исходно, мкмоль/л	106 [87; 126]	104 [86; 123]	112 [87; 210]	0,094
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	65±20	67±18	53±27	0,006
NT-proBNP, пг/мл	1559 [811; 3021]	1607 [785; 3021]	1192 [989; 5258]	0,828
АУ, мг/л	0,01 [0,0; 22,5]	0,01 [0,0; 0,02]	32 [0,0; 300]	<0,001
<i>Терапия, %</i>				
иАПФ	66,0	69,7	42,1	0,035
АРА	30,7	26,4	57,9	0,014
Бета-блокаторы	87,9	88,5	84,2	0,703
Внутривенные диуретики	89,5	86,7	100,0	0,325
Доза фуросемида в первые 2 суток, мг	60 [40; 80]	50 [40; 80]	80 [80; 120]	0,006
Общая доза фуросемида за время госпитализации, мг	180 [80; 380]	180 [70; 320]	410 [150; 515]	0,014
Длительность терапии, дней	7 [3; 10]	7 [2; 9]	9 [4; 13,5]	0,124
Внутривенные вазодилататоры	78,9	75,6	91,7	0,427
Инотропная поддержка	8,8	6,7	16,7	0,281
Антагонисты альдостерона	67,4	67,2	68,4	1,0
<i>Конечная точка, %</i>				
Смерть от сердечно-сосудистых причин	24,8	16,4	78,9	<0,001

АРА – антагонисты рецепторов ангиотензина, АУ – альбуминурия, ОДХСН – острая декомпенсация ХСН, ОПП – острое почечное повреждение, СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

Таблица 2. Характеристика пациентов с ИМПСТ в зависимости от наличия ОПП

Показатель	Все пациенты	ОПП (-) (n=217)	ОПП (+) (n=59)	p
Возраст, лет	62,5±11,0	61,3±10,0	67,0±13,2	<0,001
Возраст >75 лет, %	14,1	9,7	30,5	<0,001
Мужчины, %	72,1	77,0	54,2	0,001
Симптом-баллон, мин	310 [225; 539]	330 [185; 539]	285 [200; 527]	0,247
<i>Терапия, %</i>				
иАПФ/АРА	93,1	95,4	84,7	0,008
Бета-блокаторы	92,4	93,5	88,1	0,171
Статины	98,2	99,1	94,9	0,067
Аспирин	98,9	98,3	99,1	0,515
Клопидогрел	88,0	88,9	84,7	0,619
Тикагрелор	10,1	9,2	13,6	0,619
ВАБК	2,2	0,9	6,8	0,020
ТАТ	0,4	0,5	0	1,0
ТАТ + спасительное ЧКВ	15,2	15,7	13,6	0,839
Первичное ЧКВ	81,5	82,5	78,0	0,451
Отсутствие реперфузионной терапии	2,9	1,4	8,5	0,013
<i>Лабораторные данные</i>				
ФВ ЛЖ, %	56±11	56±11	54±13	0,187
Гемоглобин, г/л	135±18	136±18	130±20	0,046
Креатинин день 0, мкмоль/л	82 [73; 100]	82 [72; 97]	81 [73; 103]	0,245
СКФ, мл/мин	76±22	79±20	67±25	<0,001
СКФ <60 мл/мин, %	22,5	18,0	39,0	0,001
Креатинин день 2 мкмоль/л	94 [79; 110]	91 [74; 101]	128 [101; 151]	<0,001
Креатинин день 7, мкмоль/л	93 [79; 105]	88 [76; 100]	115 [103; 136]	<0,001
Тропонин Т день 0, нг/мл	0,82 [0,35; 1,65]	0,90 [0,32; 1,65]	0,68 [0,38; 1,40]	0,698
Объем контраста/СКФ	1,86 [1,15; 2,53]	1,72 [1,14; 2,35]	2,15 [1,35; 3,10]	0,005
<i>Конечная точка, %</i>				
Смерть от сердечно-сосудистых причин	10,9	6,5	27,1	<0,001

АРА – антагонисты рецепторов ангиотензина, ВАБК – внутриаортальная баллонная контрпульсация, ИМПСТ – ИМ с подъемом сегмента ST, ОПП – острое почечное повреждение, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ТАТ – тромболитическая терапия, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство.

2, больных ОКСБПСТ – в таблице 3. Среди традиционных ФР ОПП у больных ОКС в нашей работе можно выделить возраст. Пациенты с ИМПСТ и ОКСБПСТ и ОПП были старше в сравнении с пациентами без ОПП, а доля лиц >75 лет достигала 30,5 и 27,2% соответственно. В то время как частота СД (p=0,699), анемии (p=0,618), гипертонической болезни (p=0,052), ИМ в анамнезе (p=0,763) и передняя локализация ИМПСТ (p=0,769) не различалась у пациентов ИМПСТ с и без ОПП. Частота СД (p=0,740), анемии (p=0,793), гипертонической болезни (p=0,085), ИМ в анамнезе (p=0,192) также не различалась и у пациентов ОКСБПСТ с и без ОПП. У пациентов с ИМПСТ ОПП чаще развивалось среди женщин (p=0,001). В отличие от пациентов с ИМПСТ среди пациентов с ОКСБПСТ женский пол не увеличивал частоту развития ОПП (p=0,707). Анамнестические указания на заболевания почек до поступления в стационар в связи с развитием индексного события имелись у 10 (3,6%) пациентов с ИМПСТ и у 26 (5,8%) пациентов

с ОКСБПСТ и были одинаково распространены среди пациентов с и без развития ОПП (p=1,0 и p=0,811 соответственно).

Чрескожное коронарное вмешательство выполнено 97,1% пациентов с ИМПСТ и 97,5% – ОКСБПСТ. Средняя доза рентгенконтрастного вещества, использованного во время проведения ЧКВ у пациентов с ИМПСТ, не различалась среди пациентов с и без ОПП и составила 155±53 и 144±53 мл (p=0,167), в то время как индекс объем контраста/СКФ у пациентов с ОПП был выше, чем у пациентов без ОПП. Таким образом не собственно объем контрастного вещества, а индекс объем контраста/СКФ более точно отражает влияние рентгенконтрастного вещества на развитие ОПП. При анализе различных вариантов поражения коронарных артерий по данным коронароангиографии у пациентов как ИМПСТ, так и ОКСБПСТ не было выявлено каких-либо различий в группах с и без ОПП. У 8 (2,9%) пациентов ИМПСТ реперфузионная тера-

Таблица 3. Характеристика пациентов с ОКСБПСТ в зависимости от наличия ОПП

Показатель	Все пациенты	ОПП (-) (n=343)	ОПП (+) (n=103)	p
Возраст, лет	63,6±11,1	62,9±10,7	65,9±12,2	0,017
Возраст >75 лет, %	19,7	17,5	27,2	0,030
Мужчины, %	72,4	72,9	70,9	0,707
GRACE, баллы	123±20	122±20	123±19	0,732
<i>Терапия, %</i>				
иАПФ/АРА	98,4	98,5	98,1	0,664
Бета-блокаторы	96,4	96,8	95,1	0,544
Статины	100,0	100,0	100,0	1,0
Аспирин	100,0	100,0	100,0	1,0
Клопидогрел	90,8	90,4	92,2	0,678
Тикагрелор	8,7	9,0	7,8	0,678
ВАБК	0,2	0,3	0	1,0
ЧКВ	97,5	97,4	98,1	1,0
<i>Лабораторные данные</i>				
ФВ ЛЖ, %	58±11	58±11	58±12	0,885
Гемоглобин, г/л	136±17	137±17	135±16	0,526
Креатинин день 0, мкмоль/л	86 [73; 99]	86 [74; 100]	83 [69; 98]	0,208
СКФ, мл/мин	75±22	75±20	75±24	0,924
СКФ <60 мл/мин/1,73 м ² , %	22,2	22,7	20,4	0,686
Креатинин день 2, мкмоль/л	95 [81; 111]	91 [79; 102]	115 [101; 135]	<0,001
Креатинин день 7, мкмоль/л	95 [80; 107]	91 [77; 101]	116 [98; 136]	<0,001
Тропонин Т день 0, нг/мл	0,01 [0,00; 0,45]	0,0 [0,00; 0,44]	0,1 [0,00; 0,65]	0,108
Объем контраста, мл	140±55	140±55	143±54	0,543
Объем контраста/СКФ	1,77 [1,22; 2,63]	1,75 [1,20; 2,61]	1,93 [1,23; 2,66]	0,451
<i>Конечная точка, %</i>				
Смерть от сердечно-сосудистых причин	4,3	4,1	4,9	0,781

АРА – антагонисты рецепторов ангиотензина, ВАБК – внутриаортальная баллонная контрпульсация, ОКСБПСТ – ОКС без подъема сегмента ST, ОПП – острое почечное повреждение, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство.

пия не была проведена, основными причинами отсутствия реперфузионной терапии являлись наличие тяжелого коморбидного заболевания, отказ пациента от выполнения тромболитической терапии или ЧКВ, крайне высокий риск развития геморрагических осложнений. Отсутствие реперфузионной терапии ассоциировалось с увеличением частоты ОПП у пациентов с ИМПСТ.

Среди пациентов с ОКСБПСТ всем пациентам высокого риска госпитальной летальности по шкале GRACE ЧКВ проведено в первые 24 часа, а среди всех пациентов с ОКСБПСТ в 15,2% случаев ЧКВ проведено в первые 2 часа с момента поступления в стационар, 37,2% – в течение 2–6 часов, 24,7% – 6–12 часов, 19,6% – 12–24 часов и 3,2% – более 24 часов с момента поступления в стационар. При анализе частоты развития ОПП у пациентов с ОКСБПСТ от времени проведения ЧКВ с момента поступления в стационар не выявлено увеличения частоты развития ОПП с возрастанием времени до момента проведения ЧКВ ($p=0,995$), в том числе и при корректировке временного интервала в соответствии с риском госпитальной летальности по шкале GRACE ($p=0,462$,

$p=0,881$ и $p=0,889$ для низкого, среднего и высокого рисков соответственно).

У 49 (6,8%) больных ОКС зарегистрировано наступление конечной точки (4,3% – ОКСБПСТ, 10,9% – ИМПСТ), в том числе 31 случай в период индексной госпитализации.

Развитие ОПП ассоциировалось с увеличением случаев смерти от сердечно-сосудистых причин у пациентов с ОДХСН (без разделения на СНнФВ и СНсФВ) и ИМПСТ, возрастая с утяжелением степени ОПП, в то время как среди пациентов с ОКСБПСТ ОПП не увеличивало частоты регистрации конечной точки (рисунок 2). При разделии ОДХСН на СНнФВ и СНсФВ развитие ОПП было связано с увеличением частоты возникновения конечной точки у пациентов с ОДХСН и СНнФВ в сравнении с пациентами без ОПП (90,9 и 9,2%, $p<0,001$), но не увеличивало риск сердечно-сосудистой смерти у пациентов с ОДХСН и СНсФВ (50,0 и 34,8%, $p=0,613$).

У пациентов с ОКС развитие острого кардиоренального синдрома, вероятно, повышает риск смерти от сердечно-сосудистых причин выше, чем развитие

Таблица 4. Относительный риск смерти от сердечно-сосудистых причин у пациентов с различными вариантами острой кардиальной патологии и ОПП

Тип острой кардиальной патологии	p	ОР 95% ДИ
ОДХСН	p<0,001	19,125 (5,746–63,661)
ОДХСН и СНнФВ	p<0,001	98,750 (11,158–873,976)
ОДХСН и СНсФВ	p=0,565	1,875 (0,221–15,930)
ИМПСТ	p<0,001	5,395 (2,451–11,878)
ИМПСТ и ОСН Killip ≥II	p<0,001	63,333 (15,029–266,884)
ОКСБПСТ	p=0,734	1,199 (0,421–3,412)
ОКСБПСТ и ОСН Killip ≥II	p=0,013	8,389 (1,555–45,253)

ДИ – доверительный интервал, ИМПСТ – ИМ с подъемом сегмента ST, ОДХСН – острая декомпенсация ХСН, ОКС – ОКС, ОКСБПСТ – ОКС без подъема сегмента ST, ОПП – острое почечное повреждение, ОР – относительный риск, ОСН – острая СН, СНнФВ – СН с низкой ФВ, СНсФВ – СН с сохраненной ФВ.

ОПП или ОСН по отдельности. Частота развития ОПП у пациентов с ИМПСТ ассоциировалась со стадией ОСН по Killip при поступлении, возрастая со степенью ОСН, в то время как у пациентов с ОКСБПСТ такой закономерности выявлено не было (рисунок 3). Наименьший риск смерти от сердечно-сосудистых причин был у пациентов с ИМПСТ и ОСН Killip I в отсутствие ОПП, в случае развития ОПП у пациентов с ОСН Killip I частота наступления конечной точки возрастала, у пациентов с ОСН Killip ≥II в отсутствие ОПП и с ОСН Killip ≥II и ОПП частота наступления конечной точки была самой высокой. Подобная закономерность регистрировалась

Рисунок 3. Частота развития ОПП у пациентов с ИМПСТ и ОКСБПСТ в зависимости от стадии ОСН

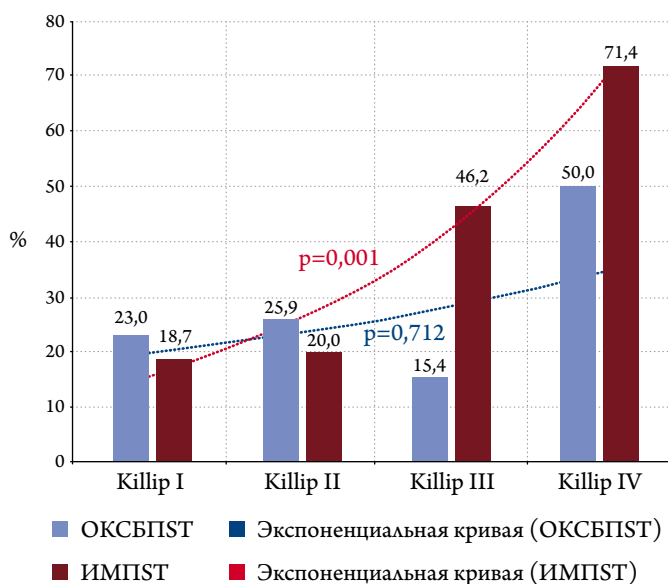
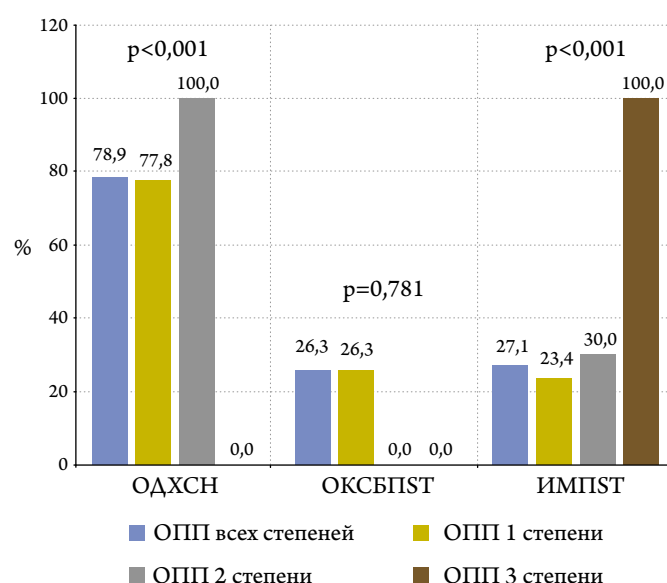


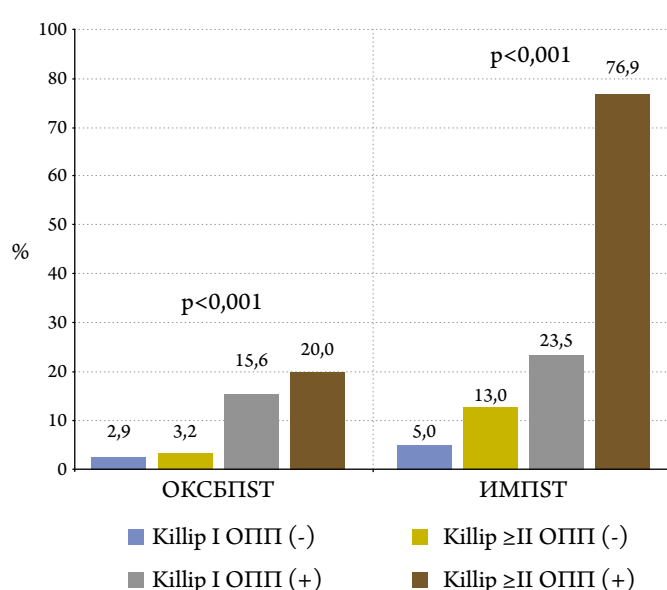
Рисунок 2. Частота регистрации конечной точки у пациентов с ОПП и ОДХСН, ОКСБПСТ и ИМПСТ



и у пациентов с ОКСБПСТ (рисунок 4). Кривые Каплана–Майера для конечной точки в зависимости от вариантов сочетания ОСН Killip и ОПП для пациентов с ИМПСТ и ОКСБПСТ представлены на рисунках 5 и 6.

В таблице 4 представлена информация по анализу ОР наступления смерти от сердечно-сосудистых причин в течение периода наблюдения в зависимости от наличия или отсутствия ОПП среди пациентов с различными вариантами острой кардиальной патологии. ОПП увеличивает риск данной конечной точки среди всех пациентов с ОДХСН без разделения ОДХСН на СНнФВ и СНсФВ, при разделении пациентов ОДХСН на эти подгруппы

Рисунок 4. Частота наступления конечной точки у пациентов с ИМПСТ и ОКСБПСТ в зависимости от стадии ОСН и наличия или отсутствия ОПП



СНОВА В РОССИИ ПО ПРЕЖНЕЙ ЦЕНЕ!



САМЫЙ ПРИМЕНЯЕМЫЙ
в мире препарат АСК для
профилактики инфаркта
и инсульта^{1,*}



Реклама



ПРОФИЛАКТИКА ИНФАРКТОВ И ИНСУЛЬТОВ

Ежедневный прием АСК в кишечнорастворимой оболочке показал способность предупреждать 2 из 5 инфарктов миокарда и инсультов²



ЗАЩИТА ЖЕЛУДКА

Минимальное количество ЖК-осложнений по сравнению с другими препаратами АСК благодаря кишечнорастворимой оболочке³⁻⁶



ОРИГИНАЛЬНЫЙ ПРЕПАРАТ

Аспирин® Кардио — оригинальный антиагрегантный препарат за 137 рублей на месяц профилактики⁷

Аспирин® Кардио.

Лекарственная форма: таблетки покрытые кишечнорастворимой оболочкой. 1 таблетка содержит 100,0 мг или 300,0 мг ацетилсалициловой кислоты. Показания к применению: первичная профилактика острого инфаркта миокарда при наличии факторов риска (например, сахарный диабет, гиперлипидемия, артериальная гипертензия, ожирение, курение, пожилой возраст) и повторного инфаркта миокарда; нестабильная стенокардия (включая подозрение на развитие острого инфаркта миокарда) и стабильная стенокардия; профилактика инсульта (в том числе у пациентов с преобладающим нарушением мозгового кровообращения); профилактика преобладающего нарушения мозгового кровообращения; профилактика тромбоза глубоких вен и тромбозов легочной артерии и ее ветвей (в том числе, при длительной иммобилизации в результате обширного хирургического вмешательства), Противопоказания: повышенная чувствительность к ацетилсалициловой кислоте, вспомогательным веществам в составе препарата или нестероидным противовоспалительным препаратам (НПВП); бронхиальная астма, индуцированная приемом салицилатов и других НПВП; сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа и околоносовых пазух и непереносимости АСК; эрозивно-язвенные поражения желудочно-кишечного тракта (в стадии обострения); желудочно-кишечное кровотечение; геморрагический диатез; сочетание применения с метотрексатом в дозе 15 мг в неделю и более; беременность (I и II триместр) и период грудного вскармливания; детский и подростковый возраст до 18 лет (ввиду отсутствия данных по эффективности и безопасности); тяжелое нарушение функции почек; хроническая сердечная недостаточность III–IV функционального класса по классификации NYHA; С осторожностью: повышенная чувствительность к анальгетикам, противовоспалительным препаратам, противоревматическим препаратам, в том числе аллергические реакции на другие вещества; наличие в анамнезе язвенных поражений желудочно-кишечного тракта, в том числе хронические и рецидивирующие поражения желудочно-кишечного тракта или желудочно-кишечные кровотечения в анамнезе; одновременное применение с антикоагулянтами; при подагре, гиперурикемии; при нарушении функции печени; при нарушении функции почек; при нарушениях кровообращения, возникающих вследствие атеросклероза почечных артерий, застойной сердечной недостаточности, гиповолемии, обширного хирургического вмешательства, сепсиса, случаев массивного кровотечения; при бронхиальной астме, хронических заболеваниях органов дыхания, сенной лихорадке, полипозе носа, хронических заболеваниях дыхательной системы, а также аллергических реакциях на другие препараты (например, кожные реакции, зуд, крапивница); при тяжелых формах дефицита глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы; во II триместре беременности; при предполагаемом хирургическом вмешательстве (включая незначительные, например, экстракция зубов); при одновременном применении со следующими лекарственными средствами: метотрексатом в дозе менее 15 мг в неделю; антикоагулянтами, тромболитическими или другими антиагрегантными средствами; НПВП (в том числе ибупрофеном, напроксином); дигоксином; гипогликемическими средствами для приема внутрь (производные сульфонилмочевины) и инсулином; вальпроевой кислотой; алколеном (алкогольные напитки в частности); селективными ингибиторами обратного захвата серотонина. Побочные действия: геморрагическая анемия*, железодефицитная анемия* с соответствующими клинико-лабораторными признаками и симптомами, гемолитическая анемия*, гиперчувствительность, лекарственная непереносимость, аллергический отек (отек Квинке), анафилактические реакции, анафилактический шок с соответствующими лабораторными и клиническими проявлениями; геморрагический инсульт или внутреннее кровотечение, кровоизлияние; шум в ушах; кардио-респираторный дистресс-синдром; геморагия, операционные кровотечения, гематомы, мышечные кровоизлияния; носовое кровотечение, анафилактический астматический синдром (бронхоспазм), ринит, заложенность носа; диспепсия, боль со стороны желудочно-кишечного тракта, боль в животе, кровоточивость десен, воспаление желудочно-кишечного тракта, желудочно-кишечные кровотечения, язвы слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, перфоративные язвы слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки (с соответствующими клиническими симптомами и лабораторными изменениями); нарушение функции печени, повышение активности печеночных трансаминаз; кожная сыпь, кожный зуд, крапивница; кровотечения из мочеполовых путей, нарушение функции почек, острая почечная недостаточность.

* связано с кровотечениями. Регистрционный номер: П N015400/01. Актуальная версия инструкции от 05.07.2019 г. Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение: Байер Консьюмер Кэр АГ, Швейцария. Производство готовой лекарственной формы: Байер АГ, Германия. Производитель (Выпускающий контроль качества): Байер Биттерфельд ГмбХ, Германия. Отпускается без рецепта врача. Подробная информация содержится в инструкции по применению препарата.

ЖК-осложнения — осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта, АСК — ацетилсалициловая кислота.

* За исключением пациентов, которым требуется назначение антикоагулянтов, включая пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного генеза.

1. Отчет международной исследовательской компании IMS Health Мидас за период декабрь 2016 г. 2. Расчет произведен на основе публикации ISIS-2 Collaborative Group, Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. The Lancet 1988; 332(8607): 349-360. 3. Adapted from: Darius H. Aspirin protect. Anwendungsbeobachtung dokumentiert gute Verträglichkeit. Pharm Ztg August 2006. 4. Damman H, et al. Enteric coating of aspirin significantly decreases gastroduodenal mucosal lesions. Aliment Pharmacol Ther 1999; 13: 1109-1114. 5. Adapted from: Булахова Е.Ю., Коренькова О.Ю., Козырева В.А., Курочкина С.Д. Сравнительная оценка переносимости и безопасности препаратов АСК у пациентов с ИБС. Артериальная гипертензия. 2009; 15(4). 6. Рафаэлиш В.В. Сравнительная оценка кишечнорастворимых таблеток ацетилсалициловой кислоты разных производителей по тесту «Растворение». Российский кардиологический журнал. 2010; 86(6). 7. Отчет международной исследовательской компании IMS Health в средних розничных ценах за период МАТ 02 2019.

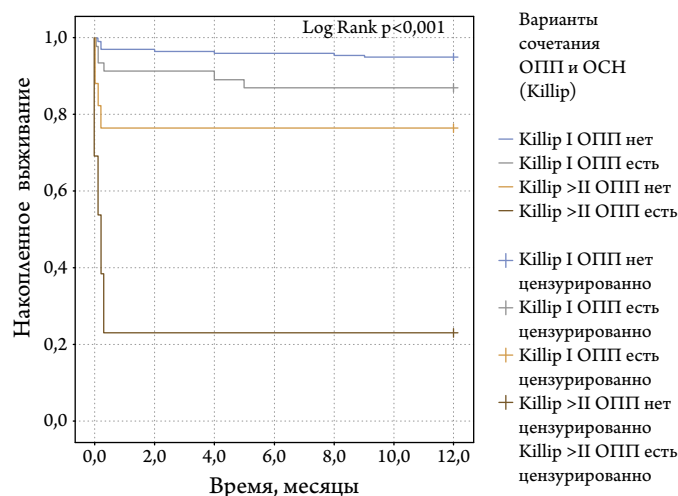
АО «БАЙЕР»
107113, Москва, 3-я Рыбинская ул., д. 18, стр. 2.
Тел.: +7 (495) 231 1200. www.pharma.bayer.ru

PP-ASP-RU-0012-1



АСПИРИН® КАРДИО
СПЕЦИАЛЬНЫЙ СЕРДЕЧНЫЙ АСПИРИН

Рисунок 5. Кривые Каплана–Майера для конечной точки в зависимости от вариантов сочетания ОСН Killip и ОПП для пациентов с ИМПСТ



это было справедливо только для ОДХСН и СНнФВ. ОПП также увеличивает риск смерти от сердечно-сосудистых причин и среди пациентов с ИМПСТ, но не влияет на частоту данной конечной точки у пациентов с ОКСБПСТ. В случае же развития у пациентов с ИМПСТ одновременно ОСН Killip $\geq$ II и ОПП ОР наступления конечной точки увеличивался многократно, в то время как ОСН Killip $\geq$ II без ОПП увеличивала ОР в ~ 6 раз (ОР 5,846, 95% ДИ: 1,612–21,206, $p=0,007$). Подобная закономерность в случае сочетания ОПП и ОСН отмечена и у пациентов с ОКСБПСТ, у которых ОСН Killip $\geq$ II и ОПП увеличивал ОР наступления конечной точки в ~ 8 раз, в то время как ОСН Killip $\geq$ II без ОПП увеличивала ОР в ~ 6 раз (ОР 6,214, 95% ДИ: 1,944–19,861, $p=0,002$).

Случаев проведения заместительной почечной терапии у пациентов с ОДХСН, ИМПСТ и ОКСБПСТ по поводу развившегося ОПП в нашем исследовании не было.

В 5 (26,3%) из 19 случаев развития ОПП среди пациентов с ОДХСН ОПП имело транзиторный характер, в то время как 73,7% случаев ОПП имели персистирующий характер и не разрешились к моменту выписки из стационара. Транзиторный характер ОПП не улучшал прогноз пациентов в сравнении с персистирующим ОПП; так, частота регистрации случаев смерти от сердечно-сосудистых причин у пациентов с транзиторным ОПП составила 80% и персистирующим ОПП – 78,6% ($p=1,0$). Данная закономерность была характерна как для пациентов с СНнФВ так и СНсФВ: частота случаев сердечно-сосудистой смерти у пациентов с транзиторным ОПП составила 100 и 50% и персистирующим ОПП – 87,5 и 50% ($p=1,0$ и $p=1,0$ соответственно). В 4 (6,8%) из 59 случаев среди пациентов с ИМПСТ и 10 (9,7%) из 103 случаев среди пациентов с ОКСБПСТ развития ОПП имело транзиторный характер, в то время

Рисунок 6. Кривые Каплана–Майера для конечной точки в зависимости от вариантов сочетания ОСН Killip и ОПП для пациентов с ОКСБПСТ

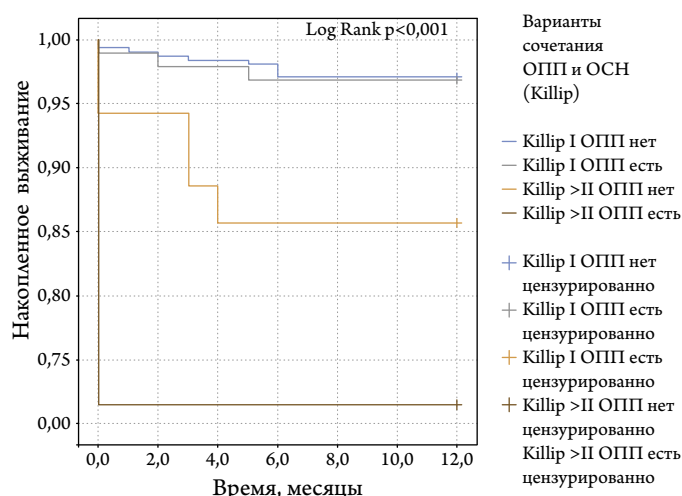


Таблица 5. Факторы риска развития ОПП в многофакторном анализе у пациентов с различными вариантами острой коронарной патологии

Фактор	p	ОР 95% ДИ
ОДХСН		
СКФ <45 мл/мин/1,73 м ² при поступлении	p=0,003	7,251 (1,964–26,767)
АУ >30 мг/л	p=0,023	3,610 (1,198–10,882)
ОДХСН и СНнФВ		
АУ >30 мг/л	p=0,019	5,763 (1,338–24,819)
СКФ <45 мл/мин/1,73 м ² при поступлении	p=0,031	6,593 (1,193–36,446)
возраст >75 лет	p=0,048	15,933 (1,020–248,856)
ИМПСТ		
– возраст >75 лет	p=0,003	3,248 (1,476–7,146)
– женский пол	p=0,013	2,321 (1,190–4,526)
ОСН Killip IV	p=0,009	10,334 (1,777–60,110)
ОКСБПСТ		
– возраст >75 лет	p=0,032	1,761 (1,051–2,949)
– ЧКВ на ПКА	p=0,016	2,565 (1,193–5,517)

АУ – альбуминурия, ДИ – доверительный интервал, ИМПСТ – ИМ с подъемом сегмента ST, ОДХСН – острая декомпенсация ХСН, ОКСБПСТ – ОКС без подъема сегмента ST, ОПП – острое почечное повреждение, ОР – относительный риск, ОСН – острая СН, ПКА – правая коронарная артерия, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, СНнФВ – СН с низкой ФВ, СНсФВ – СН с сохраненной ФВ, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство.

как 93,2 и 90,3%, соответственно, случаев ОПП имели персистирующий характер и не разрешились к моменту выписки из стационара. Как и у пациентов с ОДХСН, транзиторный характер ОПП у пациентов ИМПСТ не улучшал прогноз в сравнении с персистирующим ОПП: частота регистрации случаев смерти от сердечно-сосудистых причин у пациентов с транзиторным и персистирующим ОПП составила 25 и 27,3% ($p=1,0$). Среди

пациентов с ОКСБПСТ с транзиторным ОПП случаев смерти от сердечно-сосудистых причин не зарегистрировано, среди пациентов с персистирующим ОПП частота составила 5,4%, что было сопоставимо с частотой (4,1%) у пациентов без развития ОПП ($p=0,685$).

В таблице 5 представлена информация по ФР развития ОПП среди пациентов с различными вариантами острой кардиальной патологии в многофакторном анализе. У пациентов с ОДХСН без разделения на СНнФВ и СНсФВ ФР развития ОПП являлись СКФ <45 мл/мин/1,73 м² при поступлении и АУ >30 мг/л; при разделении пациентов ОДХСН на СНнФВ и СНсФВ это было справедливо только для ОДХСН и СНнФВ, где ФР также выступал возраст >75 лет, у пациентов с ОДХСН и СНсФВ выявить каких-либо ФР развития ОПП не удалось. Значения СКФ не являлись ФР ОПП среди пациентов с ИМПСТ и ОКСБПСТ, в то время как возраст >75 лет увеличивал ОР развития ОПП в обеих этих группах пациентов, дополнительно среди пациентов с ИМПСТ ОР риска развития ОПП повышали женский пол и ОСН Killip IV, а у пациентов ОКСБПСТ – ЧКВ на ПКА.

Обсуждение

Поражение почек, как органа-мишени, часто встречается у пациентов с ССЗ, что активирует каскад патологических механизмов в почках и усугубляет прогноз ССЗ [11]. Согласно данным литературы ОПП у пациентов с ОДХСН встречается в 20–70% [12, 13], что несколько выше встречаемости ОПП в нашем исследовании, где ОПП зарегистрировано у 13,5% пациентов с ОДХСН, но сопоставимо с частотой госпитального ОПП (11,7%) у пациентов с ОДХСН, по данным исследования Ларионовой Н. В. [14]. По данным различных авторов, развитие ОПП у пациентов с ОДХСН увеличивает ОР смерти от сердечно-сосудистых причин в достаточно широком диапазоне, зависящем как от размера выборки, так и критериев определения ОПП [15]. По данным Кобалава Ж. Д., госпитальное ОПП у пациентов ОДХСН ассоциировалось с увеличением госпитальной летальности в сравнении с пациентами без ОПП (14,1 и 3,8% соответственно, $p<0,05$) [16]. Согласно нашим данным частота регистрации случаев смерти от сердечно-сосудистых причин в период наблюдения у пациентов с ОДХСН и ОПП достигала 78,9%, а ОПП многократно увеличивала ОР развития смерти от сердечно-сосудистых причин у пациентов ОДХСН и СНнФВ, но не среди пациентов с СНсФВ. В ранее выполненных исследованиях АУ ассоциировалась с риском развития ОПП в различных клинических ситуациях [17], в нашей работе АУ >30 мг/л увеличивала риск развития ОПП у пациентов с ОДХСН и СНнФВ. По данным W. Hu, СКФ <60 мл/мин/1,73 м²

у пациентов с ОСН в возрасте >60 лет увеличивала ОР развития ОПП в ~ 2 раза (ОР 2,239, 95% ДИ: 1,104–4,538, $p=0,025$) [18], в то время как в работе V. Verdiani базальные значения Кр и СКФ не ассоциировались с увеличением риска ухудшения функции почек, определенного как повышение Кр $\geq 26,5$ мкмоль/л в период от момента госпитализации в стационар до выписки, но хроническая болезнь почек в анамнезе и возраст >75 лет увеличивали ОР в 2,8 и 2,34 раза соответственно [19]. Согласно нашим данным СКФ <45 мл/мин/1,73 м² и возраст >75 лет увеличивали риск развития ОПП у пациентов с ОДХСН и СНнФВ, но не у пациентов с СНсФВ.

У пациентов с ОКС, по данным мета-анализа W. Vandenberghe, ОПП развивалось у 13,2–20,7% пациентов [20]. По нашим данным, частота ОПП у пациентов с ИМПСТ и ОКСБПСТ составила 21,4 и 23,1% соответственно, что сопоставимо с частотой ОПП у пациентов с ОКСБПСТ, по данным исследования IE-ACS, где ОПП развивалось у 21% пациентов [21], и у пациентов с ИМПСТ, по данным Мензорова М. В., в работе которого ОПП, диагностированное по динамике уровня Кр исходно при поступлении и на третьи сутки, развивалось у 22% пациентов [22]. Оценка вклада рентгенконтрастного вещества в развитие ОПП у пациентов с ИМПСТ сопряжено с рядом сложностей, ключевое значение среди которых отводится отсутствию контрольной группы пациентов, так как ЧКВ является методом выбора в лечении пациентов с ИМПСТ. Согласно данным Мензорова М. В. частота ОПП у пациентов с ИМПСТ, у которых в качестве метода реваскуляризации миокарда была избрана стратегия тромболитической терапии, составила 25% [23], что сопоставимо с частотой развития ОПП в нашем исследовании, где 97,1% пациентов проведено ЧКВ. В нашем исследовании средняя доза рентгенконтрастного вещества не различалась среди пациентов с и без ОПП, но индекс объем контраста/СКФ у пациентов с ОПП был все же выше, чем у пациентов без ОПП. Вероятно, не собственно объем контрастного вещества, а индекс объем контраста/СКФ более точно отражает влияние рентгенконтрастного вещества на развитие ОПП. В многофакторном анализе ни объем рентгенконтрастного вещества, ни индекс объем контраста/СКФ не увеличивали ОР развития ОПП у пациентов с ИМПСТ. По данным Y. Sun, ОСН Killip IV (ОР 1,362, 95% ДИ: 1,059–3,170, $p=0,047$) и СКФ <60 мл/мин/1,73 м² (ОР 2,049, 95% ДИ: 1,246–3,370, $p=0,005$) повышают риск развития ОПП при консервативной тактике ведения пациентов с острым ИМ, в случае же проведения ЧКВ СКФ <60 мл/мин/1,73 м² сохраняла свое прогностическое значение (ОР 2,371, 95% ДИ: 1,500–3,747, $p<0,001$), в то время как ОСН Killip IV утрачивала свое предиктивное значение (ОР 0,948, 95% ДИ: 0,277–3,237, $p=0,172$) [24]. В нашем исследовании

ОСН Killip IV у пациентов с ИМПСТ увеличивала риск развития ОПП в ~10 раз. Возраст >75 лет и женский пол также увеличивали риск развития ОПП в ~3 и ~2 раза соответственно.

Согласно данным М. Buargub госпитальная летальность у пациентов с ОКС и ОПП достигала 25,7%, в то время как у пациентов без ОПП составляла 6,12% ($p=0,014$) [25]. Эти данные согласуются с полученными нами результатами для пациентов с ИМПСТ: смерть от сердечно-сосудистых причин у пациентов с и без ОПП составила 27,1 и 6,5% соответственно. В работе Y. Liao ОСН Killip $\geq$ III в многофакторном анализе увеличивала ОР развития ОПП в ~4 раза (ОР 3,79, 95% ДИ: 1,68–8,55, $p<0,001$) [26]. Согласно результатам нашего исследования ОСН Killip IV увеличивает ОР развития ОПП у пациентов с ИМПСТ в ~10 раз. У пациентов с ОКС развитие острого кардиоренального синдрома ухудшает прогноз [27]. Таким образом, пациенты с ИМПСТ, у которых развивается как ОСН, так и ОПП, имеют хуже прогноз, чем те, у которых возникает только ОСН или ОПП [28]. По нашим данным, в случае развития у пациентов с ИМПСТ одновременно ОСН Killip $\geq$ II и ОПП ОР наступления конечной точки увеличивался многократно (ОР 63,333), в то время как ОСН Killip $\geq$ II без ОПП увеличивала ОР в ~6 раз. Подобная закономер-

ность была справедливой и для пациентов с ОКСБПСТ, у которых ОСН Killip $\geq$ II и ОПП увеличивали ОР наступления конечной точки в ~8 раз, в то время как ОСН Killip $\geq$ II без ОПП увеличивала ОР в ~6 раз.

Заключение

Развитие ОПП ассоциируется с неблагоприятным прогнозом у пациентов с ОДХСН и СНнФВ, ИМПСТ, но не у пациентов с ОДХСН и СНсФВ, ОКСБПСТ. Учитывая высокую распространенность и неблагоприятное влияние на прогноз ОПП у пациентов, поступающих в стационар с острой кардиальной патологией, представляется целесообразным исследование уровня Кр сыворотки крови в динамике во время пребывания в стационаре с целью диагностики ОПП и возможной коррекции проводимой терапии. Наступление ОПП у пациентов с ОДХСН и СНнФВ может быть спрогнозировано, используя предикторы: СКФ <45 мл/мин/1,73 м², АУ >30 мг/л и возраст >75 лет. У пациентов с ИМПСТ предикторами ОПП являлись возраст >75 лет, женский пол, ОСН Killip IV, а у пациентов с ОКСБПСТ – возраст >75 лет, ЧКВ на ПКА.

Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Villevalde S.V., Kobalava Zh.D., Solovyeva A.E., Moiseev V.S. The concurrence of kidney and liver dysfunctions in decompensated heart failure. Therapeutic Archive. 2016;88 (6):40–4. [Russian: Виллеваальде С.В., Кобалава Ж.Д., Соловьев А.Е., Моисеев В.С. Сочетание нарушений функции почек и печени при декомпенсации сердечной недостаточности. Терапевтический архив. 2016;88(6):40–4]. DOI: 10.17116/terarkh201688640-44
2. Lala RI, Lungeanu D, Puschita M, Pop-Moldovan A, Darabantiu D. Acute kidney injury: a clinical issue in hospitalized heart failure patients with mid-range ejection fraction. Polish Archives of Internal Medicine. 2018;128(12):746–54. DOI: 10.20452/pamw.4369
3. Núñez J, Miñana G, Santas E, Bertomeu-González V. Cardiorenal Syndrome in Acute Heart Failure: Revisiting Paradigms. Revista Española de Cardiología (English Edition). 2015;68(5):426–35. DOI: 10.1016/j.rec.2014.10.016
4. Caetano F, Barra S, Faustino A, Botelho A, Mota P, Costa M et al. Síndrome cardiorrenal na insuficiência cardíaca aguda: um círculo vicioso? Revista Portuguesa de Cardiologia. 2014;33(3):139–46. DOI: 10.1016/j.repc.2013.09.010
5. Damman K, Testani JM. The kidney in heart failure: an update. European Heart Journal. 2015;36(23):1437–44. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv010
6. Fox CS, Muntner P, Chen AY, Alexander KP, Roe MT, Wiviott SD. Short-Term Outcomes of Acute Myocardial Infarction in Patients with Acute Kidney Injury: A Report From the National Cardiovascular Data Registry. Circulation. 2012;125(3):497–504. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.039909
7. Ruda M.Ya., Averkov O.V., Golitsyn S.P., Gratsiansky N.A., Komarov A.L., Panchenko E.P. et al. Diagnosis and treatment of patients with acute myocardial infarction with elevation of the ST segment of the electrocardiogram. Cardiologicheskii bulletin. 2014;IX(4):3–60. [Russian: Руда М.Я., Аверков О.В., Голицын С.П., Грацианский Н.А., Комаров А.Л., Панченко Е.П. и др. Диагностика и лечение больных с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Кардиологический вестник. 2014;IX(4):3–60.]
8. Ruda M.Ya., Averkov O.V., Panchenko E.P., Yavelov I.S. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of patients with acute coronary syndrome without ST-segment elevation electrocardiogram (part 1). Emergency cardiology. 2016;2:26–62. [Russian: Руда М.Я., Аверков О.В., Панченко Е.П., Явелов И.С. Клинические рекомендации по диагностике и лечению больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST электрокардиограммы (часть 1). Неотложная кардиология. 2016;2:26–62]
9. Ruda M.Ya., Averkov O.V., Panchenko E.P., Yavelov I.S. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of patients with acute coronary syndrome without ST-segment elevation electrocardiogram (part 2). Emergency cardiology. 2016;3:60–4. [Russian: Руда М.Я., Аверков О.В., Панченко Е.П., Явелов И.С. Клинические рекомендации по диагностике и лечению больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST электрокардиограммы (часть 2). Неотложная кардиология. 2016;3:60–4]
10. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. Kidney International Supplements. 2012;2(1):1–138. [Av. at: http://www.nephro.ru/content/files/standards/KDIGO_GN_AKI_anemia.pdf]
11. Hanna EB, Hanna Deschamps E. Acute Heart Failure: Acute Cardiorenal Syndrome and Role of Aggressive Decongestion: Cardiorenal syndrome decongestion. Clinical Cardiology. 2014;37(12):773–8. DOI: 10.1002/clc.22337

12. Roy AK, Mc Gorrian C, Treacy C, Kavanaugh E, Brennan A, Mahon NG et al. A Comparison of Traditional and Novel Definitions (RIFLE, AKIN, and KDIGO) of Acute Kidney Injury for the Prediction of Outcomes in Acute Decompensated Heart Failure. *Cardiorenal Medicine*. 2013;3(1):26–37. DOI: 10.1159/000347037
13. Menzorov M.V., Shutov A.M., Midlenko V.I., Larionova N.V., Morozova I.V., Akulova O.V. Value of N-terminal pro brain natriuretic peptide in predicting acute kidney injury in patients with acute decompensated chronic heart failure. *Therapeutic Archive*. 2017;89(3):78–84. [Russian: Мензоров М.В., Шутов А.М., Мидленко В.И., Ларионова Н.В., Морозова И.В., Акулова О.В. Значение N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида в прогнозировании острого повреждения почек у больных с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности. *Терапевтический архив*. 2017;89(3):78–84]. DOI: 10.17116/terarkh201789378-84
14. Larionova N.V., Shutov A.M., Menzorov M.V., Efremova E.V., Kasalinskaya V.V. Risk factors of arrhythmias in patients with acute decompensation of chronic heart failure. *Archive of internal medicine*. 2017;7(5):385–90. [Russian: Ларионова Н.В., Шутов А.М., Мензоров М.В., Ефремова Е.В., Касалинская В.В. Факторы риска развития аритмий у больных с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности. *Архивъ внутренней медицины*. 2017;7(5):385–90]. DOI: 10.20514/2226-6704-2017-7-5-385-390
15. Damman K, Valente MAE, Voors AA, O'Connor CM, van Veldhuisen DJ, Hillege HL. Renal impairment, worsening renal function, and outcome in patients with heart failure: an updated meta-analysis. *European Heart Journal*. 2014;35(7):455–69. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz386
16. Kobalava Zh.D., Villevalde S.V., Efremovtseva M.A. Cardiorenal interaction in decompensated chronic heart failure. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2016;12(2):138–46. [Russian: Кобалава Ж.Д., Виллевальде С.В., Ефремовцева М.А. Кардиоренальные взаимодействия при декомпенсации хронической сердечной недостаточности. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2016;12(2):138–46]. DOI: 10.20996/1819-6446-2016-12-2-138-146
17. Warnock DG, Muntner P, McCullough PA, Zhang X, McClure LA, Zakai N et al. Kidney Function, Albuminuria, and All-Cause Mortality in the REGARDS (Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke) Study. *American Journal of Kidney Diseases*. 2010;56(5):861–71. DOI: 10.1053/j.ajkd.2010.05.017
18. Hu W, He W, Liu W, Fang X, Wu Y, Yu F et al. Risk Factors and Prognosis of Cardiorenal Syndrome Type 1 in Elderly Chinese Patients: A Retrospective Observational Cohort Study. *Kidney and Blood Pressure Research*. 2016;41(5):672–9. DOI: 10.1159/000447936
19. Verdiani V, Lastrucci V, Nozzoli C. Worsening Renal Function in Patients Hospitalized with Acute Heart Failure: Risk Factors and Prognostic Significances. *International Journal of Nephrology*. 2011;2011:785974. DOI: 10.4061/2011/785974
20. Vandenberghe W, Gevaert S, Kellum JA, Bagshaw SM, Peperstraete H, Herck I et al. Acute Kidney Injury in Cardiorenal Syndrome Type 1 Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cardiorenal Medicine*. 2016;6(2):116–28. DOI: 10.1159/000442300
21. Toso A, Servi SD, Leoncini M, Morici N, Murena E, Antonicelli R et al. Acute Kidney Injury in Elderly Patients With Non-ST Elevation Acute Coronary Syndrome: Insights From the Italian Elderly: ACS Study. *Angiology*. 2015;66(9):826–30. DOI: 10.1177/0003319714567738
22. Menzorov M.V., Shutov A.M., Makeeva E.R., Serov V.A., Mikhaylova E.V., Parfenova E.A. Problems in the diagnosis of acute kidney injury in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Therapeutic Archive*. 2014;86(4):25–9. [Russian: Мензоров М.В., Шутов А.М., Макеева Е.Р., Серов В.А., Михайлова Е.В., Парфенова Е.А. Сложности диагностики острого повреждения почек у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. *Терапевтический архив*. 2014;86(4):25–9]
23. Menzorov M.V., Shutov A.M., Serov V.A., Saenko Yu.V., Grishenkin I.Yu. Type of Thrombolytic Agent and Rate of Acute Kidney Injury in Patients With Myocardial Infarction. *Kardiologiia*. 2015;55(2):16–20. [Russian: Мензоров М.В., Шутов А.М., Серов В.А., Саенко Ю.В., Гришенькин И.Ю. Тип тромболитического препарата и частота острого повреждения почек у больных инфарктом миокарда. *Кардиология*. 2015;55(2):16–20]
24. Sun Y-B, Liu B-C, Zou Y, Pan J-R, Tao Y, Yang M. Risk factors of acute kidney injury after acute myocardial infarction. *Renal Failure*. 2016;38(9):1353–8. DOI: 10.3109/0886022X.2016.1148558
25. Buargub M, Elmokhtar Z. Incidence and mortality of acute kidney injury in patients with acute coronary syndrome: A retrospective study from a single coronary care unit. *Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation*. 2016;27(4):752–7. DOI: 10.4103/1319-2442.185238
26. Liao Y, Dong X, Chen K, Fang Y, Li W, Huang G. Renal function, acute kidney injury and hospital mortality in patients with acute myocardial infarction. *Journal of International Medical Research*. 2014;42(5):1168–77. DOI: 10.1177/0300060514541254
27. Ismail Y, Kasmikha Z, Green HL, McCullough PA. Cardio-Renal Syndrome Type 1: Epidemiology, Pathophysiology, and Treatment. *Seminars in Nephrology*. 2012;32(1):18–25. DOI: 10.1016/j.sem-nephrol.2011.11.003
28. Pimienta González R, Couto Comba P, Rodríguez Esteban M, Alemán Sánchez JJ, Hernández Afonso J, Rodríguez Pérez M del C et al. Incidence, Mortality and Positive Predictive Value of Type 1 Cardiorenal Syndrome in Acute Coronary Syndrome. *PLOS ONE*. 2016;11(12):e0167166. DOI: 10.1371/journal.pone.0167166

Статья поступила 17.11.18 (Received 17.11.18)

Костенко В. А.¹, Ситникова М. Ю.², Скородумова Е. А.¹, Скородумова Е. Г.¹,
Федоров А. Н.¹, Пивоварова Л. П.¹, Осипова И. В.¹, Арискина О. Б.¹, Рысев А. В.¹, Повзун А. С.¹

¹ – ГБУ «СПб НИИ СП им. И. И. Джанелидзе», 192242, Санкт-Петербург, ул. Будапештская, д. 3, лит. А,

² – ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» МЗ РФ, 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2

ХАРАКТЕРИСТИКА ИНФЕКЦИОННОГО СТАТУСА У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРОЙ ДЕКОМПЕНСИРОВАННОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И ЕГО ВЛИЯНИЕ НА ГОДОВОЙ ПРОГНОЗ

Ключевые слова: острая декомпенсация сердечной недостаточности, инфекционный статус, патогенный паттерн, воспалительный стресс, прогноз

Ссылка для цитирования: Костенко В. А., Ситникова М. Ю., Скородумова Е. А., Скородумова Е. Г., Федоров А. Н., Пивоварова Л. П. и др. Характеристика инфекционного статуса у пациентов с острой декомпенсированной хронической сердечной недостаточностью и его влияние на годовой прогноз. Кардиология. 2019;59(8S):56–62

РЕЗЮМЕ

Цель. Оценить инфекционный статус и его влияние на годовой прогноз у больных с острой декомпенсированной ХСН (ОДХСН) ишемического генеза и низкой ФВ, не имеющих явных клинических признаков острого воспалительного процесса. **Материалы и методы.** Обследованы 65 пациентов [средний возраст $67,3 \pm 2,3$ года, мужчин 34 (52,3%)] с ОДХСН ишемического генеза. Исследовались маркеры фагоцитоза и воспалительного стресса, содержание антител к стрептококкам, вирусу Эпштейна-Барра (ВЭБ), цитомегаловирусу (ЦМВ); к *Candida albicans*, *Toxoplasma gondii*, аспергиллам, *Mycoplasma hominis* и *Mycoplasma pneumoniae*, а также уровень липополисахаридов (ЛПС) грамотрицательных бактерий. **Результаты.** Чаще всего у пациентов с ОДХСН обнаруживались в крови ЛПС грамотрицательных бактерий (95,4%) и далее в порядке убывания – антитела к ЦМВ (81,5%), ВЭБ (73,8%), стрептококкам (69,2%), к *Candida albicans* (61,5%), *Aspergillus* (61,5%). Обследованные больные были инфицированы, как минимум, двумя патогенами, а более чем 90% пациентов – тремя и более. Летальные исходы в первые 12 месяцев наблюдения были связаны с количеством патогенных паттернов у пациента ($r=0,52$, $p=0,004$). Связь смертности в течение года после индексной госпитализации со степенью инфицированности пациента с ОДХСН вирусно-бактериальным микстом была практически линейной. Из монопатогенов наиболее сильная корреляция с летальным исходом наблюдалась у ЦМВ ($r=0,39$, $p=0,001$). У пациентов с более выраженной поливалентностью инфицирования отмечалась и большая частота регоспитализаций по поводу новых эпизодов ОДХСН, которая также коррелировала с числом выявленных у пациента патогенов ($r=0,61$, $p=0,001$). **Заключение.** Для пациентов с ОДХСН ишемического генеза с низкой ФВ характерно хроническое латентное инфицирование значительным количеством патогенов: более чем у 90% пациентов их было три и более. Наибольшую распространенность в исследованной выборке больных ОДХСН имели такие экзогенные патогены, как ЦМВ, ВЭБ и гемолитические стрептококки, из потенциально эндогенных – грамотрицательные бактерии кишечника. Количество инфекционных агентов у больных ОДХСН прямо коррелировало с летальными исходами и повторными госпитализациями с ОДХСН в течение 1 года после выписки из стационара.

Kostenko V. A.¹, Sitnikova M. Yu.², Skorodumova E. A.¹, Skorodumova E. G.¹,
Fedorov A. N.¹, Pivovarova L. P.¹, Osipova I. V.¹, Ariskina O. B.¹, Rysev A. V.¹, Povzun A. S.¹

¹ – Research Institute of Emergency medicine named after I. I. Janelidze, Budapest st., 3, litera A, St. Petersburg 192242,

² – Almazov Federal Medical Research Centre, Akkuratova 2, St. Petersburg 197341

CHARACTERISTIC OF INFECTIOUS STATUS IN PATIENTS WITH ACUTELY DECOMPENSATED CHRONIC HEART FAILURE AND ITS IMPACT ON ANNUAL PROGNOSIS

Keywords: acute decompensated heart failure, infectious status, pathogenic patterns, inflammatory stress, prognosis

For citation: Kostenko V. A., Sitnikova M. Yu., Skorodumova E. A., Skorodumova E. G., Fedorov A. N., Pivovarova L. P. et al. Characteristic of infectious status in patients with acutely decompensated chronic heart failure and its impact on annual prognosis. Kardiologiya. 2019;59(8S):56–62

SUMMARY

Aim. The assessment of infectious status in patients with acutely decompensated chronic heart failure (ADCHF) without evident signs of acute inflammatory stress and its impact on the 1 year prognosis. **Material and methods.** Totally, 65 patients with ADCHF of ischemic origin investigated, age $67,3 \pm 2,3$ y.o. All patients were taken markers of phagocytosis and inflammatory stress as well as antibodies

to Streptococcus, Cytomegalovirus (CMV), Epstein-Barr virus (VEB), *Candida albicans*, *Toxoplasma gondii*, *Aspergillus*, *Mycoplasma hominis* and *pneumonia* and also level of lipopolysaccharids (LPS) of gram-negative bacteriae. *Results*. More often LPS of gram-negative bacteriae were revealed in patients with ADCHF and further in decreasing order – antibodies to CMV, VEB, *Streptococcus*, *Candida*, *Aspergillus* and LPS. All patients have been infected by at least 2 pathogens, more than 90% of them had 3 ones or more. Mortality in first 12 months observation correlated with quantity of patient's pathogenic patterns ($r=0,52$, $p=0,004$). Dependency of one-year mortality from degree of viral-bacterial mixt contamination was almost linear. CMV was a monopathogen with strongest correlation with mortality ($r=0,39$, $p=0,001$). In patients with more significant infection bigger rate of re-hospitalizations about new ADCHF correlated with number of pathogens was observed ($r=0,61$, $p=0,001$). *Conclusion*. Chronic latent infection with a significant number of pathogens is characteristic of patients with low-ejection ADCHF of ischemic genesis with a significant number of pathogens: more than 90% of patients had three or more. The most common exogenous pathogens in the study sample of patients with chronic obstructive heart failure were CMV, EBV, and hemolytic streptococcus, of the potentially endogenous ones, gram-negative intestinal bacteria. The number of infectious agents in patients with chronic obstructive heart failure has a direct correlation with deaths and re-admission to hospital with total heart failure within 1 year after discharge from the hospital.

Information about the corresponding author: Kostenko V.A., e-mail: vic2012tor@gmail.com

Патогенез острой декомпенсации ХСН (ОДХСН) отличается от такового при ХСН стабильного течения. Различия касаются главным образом нейрогормональной и иммунной систем. Существуют доказательства того, что пролонгированная системная воспалительная реакция (СВР) обладает повреждающим действием на миокард [1, 2], что проявляется такими лабораторными признаками, как лейкоцитоз, палочкоядерный сдвиг, повышение скорости оседания эритроцитов и уровня маркеров воспаления в крови [3, 4]. Причины этого феномена при ОДХСН связаны с воздействием двух молекулярных кластеров, реализующих свои эффекты через систему толл-подобных рецепторов: экзогенного (микробные и вирусные патогены) и эндогенного (вызванного повреждением миокарда) [5].

В связи с широкой распространенностью СВР у больных с ОДХСН ее показатели можно использовать, как маркеры декомпенсации. Кроме того, современный подход, связывающий СВР с прогрессированием ХСН, привел к формированию новых противовоспалительных стратегий (пока по ряду причин не доказавших свою эффективность), которые могут быть в отдаленной перспективе использованы как дополнение к терапии пациентов с ОДХСН [6, 7].

Существует несколько гипотез, объясняющих происхождение высоких концентраций воспалительных медиаторов при ОДХСН. Одна из них – теория эндотоксин-индуцированной иммунной активации вследствие отека слизистой кишечника. Постоянная стимуляция иммунной системы микробными агентами, которые попадают в организм в том числе из ишемизированного желудочно-кишечного тракта, может приводить к продуцированию моноцитами цитокинов и выходу последних в кровоток и, возможно, в другие ткани тела [8, 9]. Липополисахариды (ЛПС) грамотрицательных бактерий являются мощными

стимуляторами синтеза провоспалительных медиаторов [9, 10].

Согласно современным представлениям, иммунная активация и СВР являются не только маркерами прогрессирования заболевания и неблагоприятного прогноза, но и независимыми факторами высокого риска развития осложнений сердечно-сосудистой патологии [11]. Активация провоспалительных цитокинов – интерлейкинов (ИЛ): ИЛ-1 (α и β), ИЛ-6, ИЛ-8 у больных ИБС и ХСН, вероятно, опосредуется симпат-адреналовой активацией, обусловленной хронической ишемией миокарда, и других органов-мишеней (головного мозга, почек), вызванной ею иммуносупрессией, развитием синдрома вторичного иммунодефицита, усилением катаболических процессов [12, 13].

В свете вышесказанного, количественная оценка патоген-ассоциированного молекулярного паттерна в связи с маркерами СВР в качестве предикторов исходов ОДХСН представляется важной и перспективной [1, 2].

Цель исследования – оценить инфекционный статус и его вклад в годовой прогноз у больных с ОДХСН, не имеющих явных клинических признаков острого воспалительного процесса.

Материалы и методы

Было обследовано 65 пациентов [средний возраст $67,3 \pm 2,3$ года, мужчин 34 (52,3%)] с ОДХСН ишемического генеза.

Критерии включения:

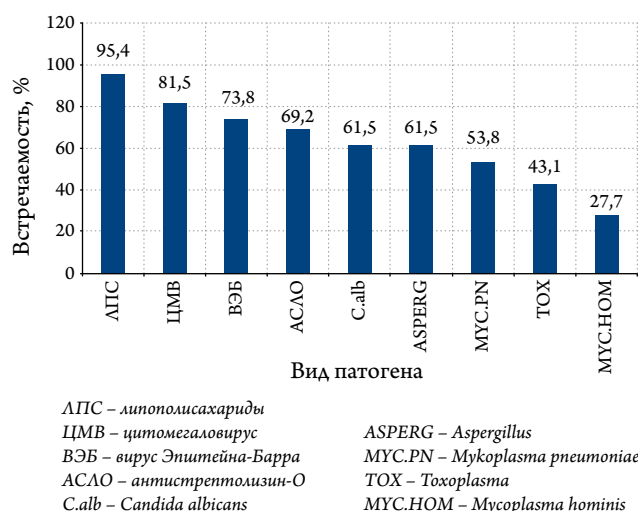
- Пациенты старше 18 лет,
- ОДХСН с давностью существования симптомов ХСН не менее одного месяца,
- диагноз ОДХСН, установленный на основании типичной клинической картины (быстрое начало, одышка, соответствующая по Нью-Йоркской классификации III–IV ФК, застой по малому / боль-

шому кругу кровообращения или смешанного характера, подтверждаемый рентгенологически [14, 15]),

- ОДХСН, развившаяся на фоне ИБС в чистом виде или в сочетании с АГ,
 - наличие систолической дисфункции ЛЖ (ФВ ЛЖ по методу Симпсона $\leq 40\%$).
- Не включались пациенты с:
- обструктивной и рестриктивной кардиомиопатией,
 - поражением миокарда обратимой природы (интоксикационные, эндокринные, активные кардиты, пароксизмальные тахисистолические нарушения сердечного ритма и т. п.),
 - ОКС или инсультом в течение предшествующих 30 дней,
 - гемодинамически значимыми не оперированными клапанными пороками,
 - очевидными сопутствующими острыми или обострившимися хроническими воспалительными заболеваниями и/или инфекциями,
 - лихорадкой,
 - значимой печеночной (активный гепатит, цирроз печени) и почечной (хроническая болезнь почек 5 стадии) патологией,
 - злокачественными опухолями,
 - злоупотреблением алкоголем или лекарственными препаратами,
 - антибактериальной терапией на момент поступления в стационар.

Всем пациентам осуществлялся забор крови на иммунологические анализы при поступлении, а именно: исследовались фагоцитарный индекс (ФИ), фагоцитарная чувствительность (ФЧ) через 30 и 60 минут после начала теста, индекс завершенности фагоцитоза,

Рисунок 1. Суммарная частота инфицирования пациентов с ОДХСН вирусными, бактериальными и грибковыми патогенами



титр антистрептолизина – О (АСЛО-О), уровень иммуноглобулинов (Ig) класса М и G к вирусам Эпштейна-Барра, цитомегаловирусу, *Candida albicans*, *Toxoplasma gondii*, аспергиллам, *Mycoplasma hominis* и *pneumoniae*, а также уровень ЛПС грамотрицательных бактерий методом иммуноферментного анализа. Определяли также общие уровни иммуноглобулинов, содержание ИЛ-6 и высокочувствительного С-реактивного белка (вчСРБ) в крови.

Клиническая характеристика пациентов общей группы: ИБС страдали 65 пациентов (100%), ИМ в прошлом перенесли 23 (35,4%) больных, стабильная стенокардия II–III ФК по Канадской классификации отмечалась у 11 (16,9%), аорто-коронарное шунтирование выполнено одному (1,5%) пациенту, чрескожное коронарное вмешательство – 3 (4,6%) больным. Гипертоническая болезнь была диагностирована у 60 (92,3%) пациентов, острое нарушение мозгового кровообращения перенесли 8 (12,3%) человек. Сахарным диабетом страдали 18 (27,7%) пациентов, облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей – 5 (7,7%), хронической обструктивной болезнью легких – 5 (7,7%) пациентов. Постоянная форма фибрилляции предсердий отмечалась у 33 (50,8%) больных, дисфункция почек в прошлом наблюдалась у 15 (23,1%) госпитализированных. Сроки наблюдения за пациентами составили 12 месяцев.

Статистическую обработку полученной информации проводили с использованием пакета прикладных программ Microsoft Office Excel 7.0, программного обеспечения IBM SPSS – 20 и языка статистического программирования R (версия 3.3.2). При анализе результатов работы применяли методы параметрической статистики, а также использовали кривые выживаемости Каплана–Майера. Путем построения гистограмм и с помощью критерия Шапиро-Уилкса с дальнейшей проверкой по критерию Колмогорова-Смирнова по результатам проверки принималась нулевая гипотеза. Оценивали соответствие статистического распределения показателей нормальному распределению Гаусса. В случае нормального распределения вычислялась средняя величина показателя, квадратичное среднее отклонение, ошибка средней арифметической величины, данные представляли как $M \pm m$, где M – среднее значение, а m – ошибка средней величины, в случае отклонения от нулевой гипотезы – медиана с интерквартильным интервалом.

Тема работы, протокол исследования, форма информированного согласия одобрены Локальным этическим комитетом ГБУ СПб НИИСП им. И. И. Дзanelидзе (протокол № 1 от 13.01.2016).

Рисунок 2. Количественная нагрузка патогенными паттернами у пациентов с ОДХСН

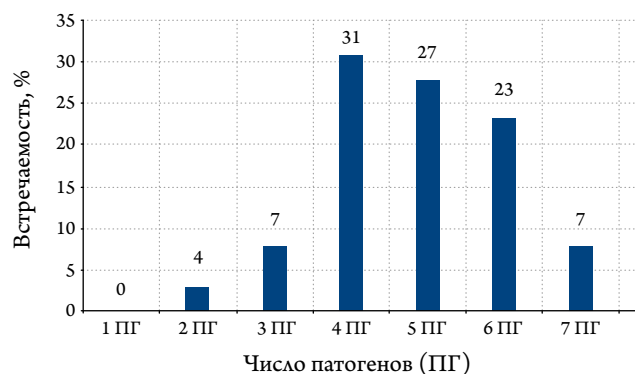
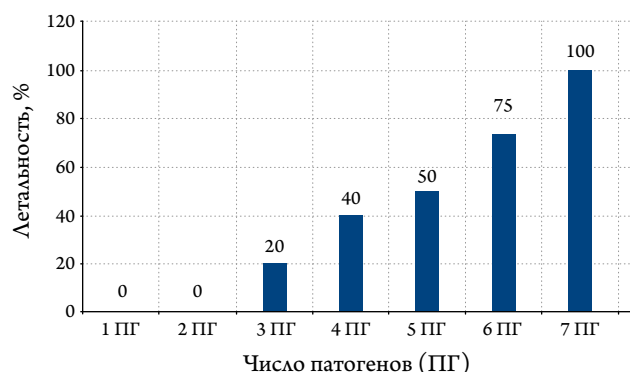


Рисунок 3. Связь летальности с количеством патогенов, выявленных у больных с ОДХСН



Результаты

Основные результаты суммированы на рисунке 1. Чаще всего у пациентов с ОДХСН обнаруживались в крови ЛПС грамотрицательных бактерий и далее в порядке убывания – антитела к ЦМВ, ВЭБ, стрептококкам, *Candida*, *Aspergillus*, *Mycoplasma pneumonia*, *Toxoplasma*, *Mycoplasma hominis*. Наибольшую распространенность в исследованной выборке больных

ОДХСН имели такие экзогенные патогены, как ЦМВ (81,5% больных), ВЭБ (73,8% больных) и гемолитические стрептококки (69,2% больных), из потенциально эндогенных – грамотрицательные бактерии кишечника (95,4% больных).

Средние значения ФИ были ниже нормы, ФЧ – выше нормы, индекс завершенности фагоцитоза также был повышен, что свидетельствует о перенапряжении функ-

Таблица 1. Иммунологические параметры и содержание антител к вирусным и бактериальным антигенам в крови

Параметр	Среднее, М±m	Референсные значения	Количество больных с показателем выше нормы, n (%)
ФИ 30, %	79,2±1,4	85–88	5 (7,7)
ФИ 60, %	82,1±1,8	86,0–92,5	8 (26,7)
ФЧ 30, Ед	7,3±0,2	4,5–6,1	5 (7,7)
ФЧ 60, Ед	8,4±0,2	5,3–8,0	8 (26,7)
Индекс завершенности фагоцитоза	7,3±1,2	1,4–2,5	64 (98,5)
Титр АСЛ-О, Ед	228,5±9,7	0–200	45 (69,2)
Содержание IgM к ВЭБ в крови, пг/мл	9,2±3,2	0	4 (6,2)
Содержание IgG к ВЭБ в крови, пг/мл	24,7±2,7	0	44 (67,7)
Содержание IgG к ЦМВ в крови, пг/мл	2 586,7±543,9	0	53 (81,5)
Содержание IgM к <i>Candida albicans</i> в крови, пг/мл	20,0±1,3	0	14 (21,5)
Содержание IgG к <i>Candida albicans</i> в крови, пг/мл	31,0±1,9	0	26 (40,0)
Содержание IgM к <i>Toxoplasma gondii</i> в крови, пг/мл	13,8±2,1	0	2 (3,1)
Содержание IgG к <i>Toxoplasma gondii</i> в крови, пг/мл	128,2±24,2	0	26 (40,0)
Содержание IgG к <i>Aspergillus</i> в крови, пг/мл	7,5±1,4	0	40 (61,5)
Содержание IgG к <i>Mycoplasma hominis</i> в крови, пг/мл	53,8±12,9	0	18 (27,7)
Содержание IgG к <i>Mycoplasma pneumoniae</i> в крови, пг/мл	30,0±9,3	0	35 (53,8)
Содержание ЛПС в крови, нг/мл	5 765,7±5389	10 180–25 520	62 (95,4)
Содержание IgA в крови, пг/мл	3,0 [0,8; 3,7]	0,9–2,8	30 (46,2)
Содержание Ig M в крови, пг/мл	2,1 [0,5; 3,9]	0,5–3,7	4 (6,2)
Содержание IgG в крови, пг/мл	28,1 [10,1; 39,5]	5–16	56 (86,2)
Содержание ИЛ-6 в крови, пг/мл	22,2 [15,5; 49,1]	5–12	40 (61,5)
Содержание вчСРБ в крови, мг/мл	28,1 [15,6; 43,7]	0–5	62 (95,4)

ФИ – фагоцитарный индекс; ФЧ – фагоцитарное число; АСЛ-О – антистрептолизин-О; IgM – иммуноглобулин класса М; ВЭБ – вирус Эбштейна-Барра; IgG – иммуноглобулин класса G; IgA – иммуноглобулин класса А; ЦМВ – цитомегаловирус; ИЛ-6 – интерлейкин 6; вчСРБ – высокочувствительный С-реактивный белок

Рисунок 4. Кривые выживаемости Каплана–Майера для большой и малой микробной нагрузки

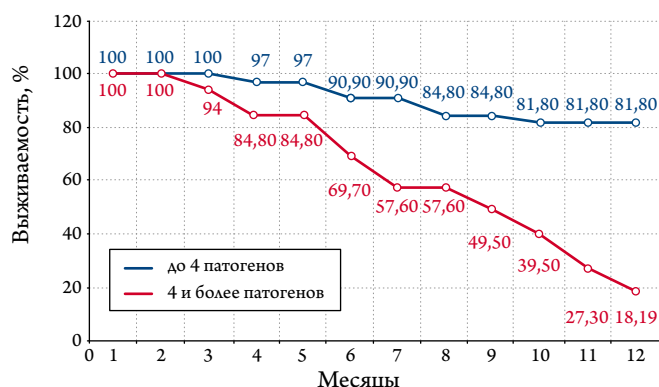
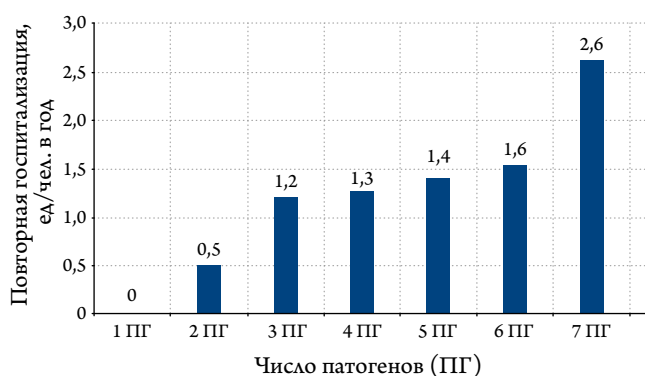


Рисунок 5. Распределение частоты повторных госпитализаций по поводу ОДХСН в зависимости от количества патогенных паттернов, выявленных у больного



ционирования системы фагоцитоза. Уровни провоспалительных маркеров были также повышены. Наиболее высокими из них явились АСЛО ($228,5 \pm 9,7$ ед), Ig к ЦМВ ($2586,7 \pm 543,9$ пг/мл), Ig к *Toxoplasma gondii* ($128,2 \pm 24,2$), ЛПС (57657 ± 5381) (табл. 1).

По каждому из 9 исследованных патогенов инфицированность составляла более 27%, а в отношении ЛПС превышала 90%.

Рисунок 2 отражает количественную картину нагрузки патогенными паттернами у пациентов с ОДХСН. Из рисунка 2 следует, что у обследованных больных с ОДХСН имело место инфицирование, как минимум, двумя патогенами, а более чем у 90% пациентов их было три и более.

Всего умерло в течение года 33 (50,8%) пациента. Основные причины смерти – прогрессирующая СН – 22 пациента (33,9%), тромбоэмболия легочной артерии – 20 (30,8%), ИМ – 7 (10,8%), полиорганная недостаточность – 7 (10,8%), пневмония – 2 (3,1%) больных. Смертельные исходы за 12 месяцев наблюдения после госпитализации были связаны с количеством патогенных паттернов у пациента ($r=0,52$, $p=0,004$).

Распределение смертельных исходов в период 12 месяцев после выписки в зависимости от количества патогенов, выявленных у больного ОДХСН, демонстрируется на рисунке 3. Как видно из рисунка 3, связь смертности в течение года после индексной госпитализации со степенью инфицированности пациента с ОДХСН вирусно-бактериальным микстом была практически линейной. Из монопатогенов наиболее сильная корреляция с летальным исходом наблюдалась у ЦМВ ($r=0,39$, $p=0,001$). Перекрестный корреляционный анализ патогенных паттернов выявил следующие сильные связи: IgM к ВЭБ коррелировал с ФЧ 30 ($r=0,44$, $p=0,016$), АСЛО ($r=0,83$, $p=0,0001$), ИЛ-6 ($r=0,44$, $p=0,036$), антителами к микоплазмам ($r=0,66-0,68$, $p=0,001$); ЛПС ($r=0,78$, $p=0,0001$); IgG к ЦМВ коррелировал с IgG к *Candida* ($r=0,58$, $p=0,001$), IgG к токсоплазме ($r=0,56$, $p=0,003$); ЛПС коррелировал с антителами к обоим микоплазмам ($r=0,88$, $p=0,0001$), ЛПС ($r=0,47$, $p=0,025$); вчСРБ коррелировал с ЛПС ($r=0,46$, $p=0,009$), количеством патогенов ($r=0,61$, $p=0,001$), летальными исходами ($r=0,53$, $p=0,002$).

На рисунке 4 отображены кривые выживаемости Каплана–Майера для большой и малой микробной нагрузки (за пограничное значение принято число патогенов, равное 4), которые подтверждают высказанное выше предположение о том, что перегрузка иммунной системы большим количеством антигенов связана с повышенной летальностью.

Рисунок 5 отражает распределение частоты повторных госпитализаций по поводу ОДХСН в зависимости от количества патогенных паттернов, выявленных у больного.

Так же, как и в отношении летальных исходов, у пациентов с большей микробной нагрузкой отмечалась и большая частота регоспитализаций по поводу новых эпизодов ОДХСН, которая коррелировала с числом патогенов, выявленных у пациента ($r=0,61$, $p=0,001$). Основными поводами для повторных госпитализаций (всего 72, в среднем 1,2 на пациента в год) были: в 60 (83,3%) случаях – декомпенсация ХСН, в 8 (11,1%) – другие сердечно-сосудистые события (ОКС, острое нарушение мозгового кровообращения, пароксизмальная форма фибрилляции предсердий, гипертонический криз, тромбоэмболия легочной артерии), в 4 (5,6%) – некардиальные причины (онкологический процесс, патология почек, пневмония, прободная язва желудка).

Обсуждение

Таким образом, наши данные, аналогов которым мы не обнаружили в доступной литературе, под-

тверждают наличие широкой и превышающей такую в популяции не страдающих ХСН лиц распространенности латентной инфицированности пациентов общей группы, в частности, гемолитическим стрептококком (высокие титры АСЛ-О), вирусами типа Эпштейна-Барра и цитомегаловирусом, токсоплазмой, кандидой, аспергиллой, микоплазмой (в среднем для ЦМВ у здоровых лиц она составляет 40%, для микоплазм – до 35%, для токсоплазмы – около 40% [16]). Обнаружена связь между количеством патогенов у пациента и летальными исходами ($r=0,52$, $p=0,004$), что подтвердили кривые выживаемости Каплана–Майера для высокой и низкой микробной нагрузки. В моноварианте летальность была теснее всего связана с содержанием в крови антител к ЦМВ ($r=0,39$, $p=0,001$). Также прослеживалась прямая связь объема вирусно-бактериальной нагрузки с частотой повторных госпитализаций по поводу ОДХСН ($r=0,61$, $p=0,001$). При этом клинически выраженный воспалительный процесс (в частности, пневмония) был причиной как направления больных в стационар, так и в последующем летального исхода в сравнительно небольшом проценте случаев.

Инфекционный статус исследованных нами пациентов с ОДХСН характеризовался выраженной поливалентностью. Очевидно, это обстоятельство, требующее подтверждений в более широких исследованиях, вносит свой вклад в антигенную стимуляцию и, следовательно, напряжение иммунного ответа у пациентов с ОДХСН. Преимущественное увеличение содержания антиген-специфичных иммуноглобулинов группы G без явных клинических признаков воспаления свидетельствует в пользу того, что процесс имеет характер хронического латентного инфицирования. Резко повышенный уровень ЛПС мог быть связан со значительной транслокацией грамотрицательных бактерий из кишечника, находящегося в состоянии гипоксии при ОДХСН [10].

Выраженность напряжения иммунитета (о котором свидетельствует, в частности, активация фагоцитоза) в отношении инфекционных агентов соотносилась с негативным прогнозом в отношении жизни и повторных госпитализаций по поводу ОДХСН. Корреляционный анализ выявил также разнообразные связи между антителами к патогенам и маркерами напряженного иммунитета и СВР. Эти данные позволили наполнить конкретным содержанием теоретическое положение о роли патоген-ассоциированного паттерна в развитии ОДХСН [1]. Очевидно, что он, создавая постоянную «подпитку» для стимуляции иммунной системы, инициирует ситуацию, когда

даже небольшая антигенная добавка за счет триггерного эндогенного паттерна, связанного с повреждением, формирует срыв компенсации с последующей хаотизацией деятельности не только иммунной, но и связанной с ней нейроэндокринной системы [3], что клинически и проявляется как ОДХСН. Важность этого факта подтверждается и рядом современных публикаций, в частности, имеются данные о широкой распространенности среди популяции пациентов с ХСН осложненного кардиеса и периодонтита, что ассоциируется с негативным прогнозом [4].

Полученные нами результаты позволяют рекомендовать определение пациентам с ОДХСН в течение госпитализации содержания в крови вЧСРБ, ИЛ-6 и уточнение инфекционного статуса (антитела к стрептококкам, ЦМВ, ВЭБ, микоплазмам, токсоплазмам, кандидам, аспергилам, уровень ЛПС).

Особого внимания требуют пациенты с высокими (более 20 мг/л) уровнями вЧСРБ в крови в стационаре, необходимо стремиться к максимально полному выявлению у них очагов инфекции с желательным проведением компьютерной томографии грудной клетки для диагностики рентген-негативных пневмоний. Такие больные после выписки из стационара нуждаются в динамическом наблюдении в ближайшие три месяца, так как после перенесенной ОДХСН этот период времени является наиболее уязвимым в отношении повторных госпитализаций и летального исхода.

Закключение

1. Инфекционный статус пациентов с ОДХСН ишемического генеза с низкой ФВ без явных клинических признаков острого воспалительного процесса характеризовался хроническим латентным инфицированием большим количеством патогенов: более чем у 90% больных их было три и более.
2. Наибольшую распространенность в исследованной выборке больных с ОДХСН имели такие экзогенные патогены, как ЦМВ (81,5% больных), ВЭБ (73,8% больных) и гемолитические стрептококки (69,2% больных), из потенциально эндогенных – грамотрицательные бактерии кишечника (95,4% больных).
3. Количество инфекционных агентов, а также высокий уровень ЛПС у больных ОДХСН ассоциировались с негативным прогнозом жизни и повторными госпитализациями в течение 1 года после выписки из стационара.

*Авторы заявляют
о отсутствии конфликта интересов.*

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Mann DL, Felker GM. Heart failure: a companion to Braunwald's heart disease. 3-th ed. Elsevier; 2016. – P. 109–124. ISBN: 978-0-323-32568-4
2. Mann DL, Topkara VK, Evans S, Barger PM. Innate immunity in the adult mammalian heart: for whom the cell tolls. Transactions of the American Clinical and Climatological Association. 2010;121:34–50; discussion 50–51. PMID: 20697548
3. Arutyunov A.G., Dragunov D.O., Arutyunov G.P., Rylova A.K., Sokolova A.V., Rylova N.V. Prognostically significant clinical phenotypes of patients with circulatory decompensation in the Russian Federation. Russian Heart Failure Journal. 2015;16(5):270–8. [Russian: Арутюнов А.Г., Драгунов Д.О., Арутюнов Г.П., Рылова А.К., Соколова А.В., Рылова Н.В. Прогностически значимые фенотипы больных с декомпенсацией кровообращения в РФ. Журнал Сердечная Недостаточность. 2015;16(5):270–8]
4. Prokopova L.V., Kashuba S.M., Galenko V.L., Fedotov P.A., Smirnov B.I., Sitnikova M.Yu. Role of simple clinico-laboratory parameters in one-year prediction of IEF HF course in the epoch of high-tech methods of health care: the available prognosis study. Russian Heart Failure Journal. 2015;16 (3):137–44. [Russian: Прокопова Л.В., Кашуба С.М., Галенко В.Л., Федотов П.А., Смирнов Б.И., Ситникова М.Ю. Роль простых клинко-лабораторных показателей в одногодичном прогнозировании течения СН-нФВ в эпоху высокотехнологичных методов помощи: исследование «Доступный прогноз». Журнал Сердечная Недостаточность. 2015;16(3):137–44]
5. Frantz S, Kobzik L, Kim Y-D, Fukazawa R, Medzhitov R, Lee RT et al. Toll4 (TLR4) expression in cardiac myocytes in normal and failing myocardium. Journal of Clinical Investigation. 1999;104(3):271–80. DOI: 10.1172/JCI6709
6. Belenkov Yu.N., Tatenkulova S.N., Mareev V.Yu., Masenko V.P., Balakhonova T.V., Triptoten M.I. et al. Interrelation of the level of proinflammatory factors with the severity of heart failure in ischemic heart disease. Russian Heart Failure Journal. 2009;10 (3):137–9. [Russian: Беленков Ю.Н., Татенкулова С.Н., Мареев В.Ю., Масенко В.П., Балахонова Т.В., Трипотень М.И. и др. Взаимосвязь уровня провоспалительных факторов с выраженностью сердечной недостаточности при ишемической болезни сердца. Журнал Сердечная Недостаточность. 2009;10(3):137–9]
7. Anker SD. Inflammatory mediators in chronic heart failure: an overview. Heart. 2004;90(4):464–70. DOI: 10.1136/hrt.2002.007005
8. Simbirtseva A.S., Arutyunov G.P., Dzhandarova D.T., Shvydkaya M.G., Orlov S.Yu., Grishina A.V. et al. Comparative microbiological composition of sputum and biopsy samples from major bronchi of patients with pneumonia associated with decompensated chronic heart failure. Russian Heart Failure Journal. 2016;17 (4):250–8. [Russian: Симбирцева А.С., Арутюнов Г.П., Джандарова Д.Т., Швыдка М.Г., Орлов С.Ю., Гришина А.В. и др. Сравнение микробиологического состава мокроты и биоптатов главных бронхов у пациентов с пневмонией на фоне декомпенсации хронической сердечной недостаточности. Журнал Сердечная Недостаточность. 2016;17(4):250–8]. DOI: 10.18087/rhfj.2016.4.2268
9. Charalambous BM, Stephens RCM, Feavers IM, Montgomery HE. Role of bacterial endotoxin in chronic heart failure: the gut of the matter. Shock. 2007;28(1):15–23. DOI: 10.1097/shk.0b013e318033ebc5
10. Arutyunov G.P., Kafarskaya L.I., Vlasenko V.K. Intestinal microflora in patients with chronic heart failure as a possible factor in the onset and generalization of systemic inflammation. Russian Heart Failure Journal. 2003;4 (5):256–60. [Russian: Арутюнов Г.П., Кафарская Л.И., Власенко В.К. Микрофлора кишечника у больных хронической сердечной недостаточностью как возможный фактор возникновения и генерализации системного воспаления. Журнал Сердечная Недостаточность. 2003;4(5):256–60]
11. Prokopova L.V., Sitnikova M.Yu., Dorofeykov V.V., Lelyavina T.A. The place of non-routine HF-IEF in evaluation of one-year survival: where does the road go from “available prognosis”? Russian Heart Failure Journal. 2016;17(2):82–90. [Russian: Прокопова Л.В., Ситникова М.Ю., Дорофейков В.В., Леявина Т.А. Место нерутинных биомаркеров СН-нФВ в оценке одногодичной выживаемости: куда ведет дорога от «доступного прогноза»? Журнал Сердечная Недостаточность. 2016;17(2):82–90]. DOI: 10.18087/rhfj.2016.2.2193
12. Mueller C, Laule-Kilian K, Christ A, Brunner-La Rocca HP, Perruchoud AP. Inflammation and long-term mortality in acute congestive heart failure. American Heart Journal. 2006;151(4):845–50. DOI: 10.1016/j.ahj.2005.06.046
13. Sitnikova M.Yu., Lyasnikova E.A., Yurchenko A.V., Trukshina M.A., Libis R.A., Kondratenko V.Yu. et al. Results of Russian Hospital Chronic Heart Failure Registry in Three Subjects of Russian Federation. Kardiologiia. 2015;55(10):5–13. [Russian: Ситникова М.Ю., Лясникова Е.А., Юрченко А.В., Трукшина М.А., Либис Р.А., Кондратенко В.Ю. и др. Результаты Российского госпитального регистра хронической сердечной недостаточности (RUS-HFR) в трех субъектах Российской Федерации. Кардиология. 2015;55(10):5–13]. DOI: 10.18565/cardio.2015.10.5-13
14. 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
15. Mareev V.Yu., Arutiunov G.P., Astashkin E.I., Vertkin A.L., Glezer M.G., Lopatin Yu.M. et al. Acute decompensated heart failure. Consensus of Russian experts, 2014. Russian Heart Failure Journal. 2014;15(5):321–36. [Russian: Мареев В.Ю., Арутюнов Г.П., Асташкин Е.И., Вёрткин А.А., Глезер М.Г., Лопатин Ю.М. и др. Острая декомпенсированная сердечная недостаточность. Согласованная позиция российских экспертов – 2014. Журнал Сердечная Недостаточность. 2014;15(5):321–36.]. DOI: 10.18087/rhfj.2014.5.2024
16. Romanovskaya T.R., Yurkevich M.Yu. Infectious Immunology: laboratory practice. – Minsk: ICC Ministry of Finance; 51 p. [Russian: Романовская Т.Р., Юркевич М.Ю. Инфекционная иммунология: лабораторный практикум. – Минск: ИВЦ Минфина, 2017. - 51с]. ISBN 978-985-7168-34-7

Статья поступила 16.09.18 (Received 16.09.18)

Труханова М. А.¹, Орлов А. В.², Толкачева В. В.³, Троицкая Е. А.³, Виллевальде С. В.⁴, Кобалава Ж. Д.³

¹ – ФГБОУ ВО «МГУ им. М. В. Ломоносова», 119991, Москва, ГСП-1, Ленинские горы, д. 1,

² – Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ», 115409, Москва, Каширское ш., д. 31,

³ – ФГАОУ ВО «РУДН», 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6,

⁴ – ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» МЗ РФ, 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2

КЛИНИЧЕСКОЕ И 44-ЧАСОВОЕ АМБУЛАТОРНОЕ АРТЕРИАЛЬНОЕ ДАВЛЕНИЕ, А ТАКЖЕ ПОКАЗАТЕЛИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ У ПАЦИЕНТОВ НА ПРОГРАММНОМ ГЕМОДИАЛИЗЕ

Ключевые слова: терминальная почечная недостаточность, программный гемодиализ, артериальная гипертензия, суточное мониторирование артериального давления, периферическое и центральное артериальное давление

Ссылка для цитирования: Труханова М. А., Орлов А. В., Толкачева В. В., Троицкая Е. А., Виллевальде С. В., Кобалава Ж. Д.

Клиническое и 44-часовое амбулаторное артериальное давление, а также показатели центральной гемодинамики у пациентов на программном гемодиализе. Кардиология. 2019;59(8S):63–72

РЕЗЮМЕ

Цель. Изучение частоты контроля и встречаемости различных фенотипов АД на основании сопоставления параметров клинического и 44-часового периферического и центрального АД у пациентов с терминальной почечной недостаточностью (ТПН), получающих заместительную почечную терапию программным гемодиализом (ГД). **Материалы и методы.** У 68 пациентов с ТПН, получающих терапию программным ГД, выполнены измерение перидиализного АД и 44-часовое параллельное амбулаторное мониторирование АД (СМАД) в плечевой артерии и аорте в междиализный период при помощи осциллометрического прибора BPLab Vasotens. **Результаты.** Контроль периферического клинического АД выполнен у 25% пациентов до сеанса ГД и у 23,5% после; центрального АД – у 48,6 и 49% соответственно. При клиническом измерении частота систоло-диастолической АД составила 44,1%, изолированной систолической АД – 25%, изолированной диастолической АД – 5,9%. Значения периферического и центрального клинического САД до и после ГД не согласовывались с соответствующими средними и дневными уровнями САД за 44 часа, за первые и вторые сутки междиализного периода. Частота истинной неконтролируемой АД по данным периферического СМАД составила 66,5%, скрытой неконтролируемой АД – 9%. Нарушения циркадного ритма 44-часового периферического АД выявлены у 77% пациентов, центрального АД – у 76% пациентов. У 97% пациентов циркадные профили периферического и центрального АД совпадали. При 44-часовом мониторировании в междиализный период у 73% пациентов отмечалось значимое увеличение периферического и центрального систолического и пульсового АД, а также повышение доли нон-дипперов от 1-го ко 2-му дню. **Заключение.** Пациенты, получающие терапию программным ГД, характеризовались низкой частотой контроля АД и преобладанием неблагоприятных фенотипов суточного профиля периферического и центрального АД. Однократное измерение клинического периферического и центрального АД в перидиализный период не являлось достаточным для оценки контроля АД. При проведении 44-часового СМАД средние значения АД в первые и вторые сутки значимо различались.

Trukhanova M. A.¹, Orlov A. V.², Tolkacheva V. V.³, Troitskaya E. A.³, Villevalde S. V.⁴, Kobalava Zh. D.³

¹ – M. V. Lomonosov Moscow State University, Leninskie Gory 1, GSP-1, Moscow 119991,

² – National Research Nuclear University MEPhI (Moscow Engineering Physics Institute), Kashirskoe sh., 31, Moscow 115409,

³ – Peoples' Friendship University of Russia, Miklukho-Maklaya 6, Moscow 117198,

⁴ – Almazov Federal Medical Research Centre, Akkuratova 2, St. Petersburg 197341

OFFICE AND 44-HOUR AMBULATORY BLOOD PRESSURE AND CENTRAL HAEMODYNAMIC PARAMETERS IN THE PATIENTS WITH END-STAGE RENAL DISEASES UNDERGOING HAEMODIALYSIS

Keywords: end-stage renal disease, hemodialysis, arterial hypertension, daily monitoring of arterial pressure, brachial and central blood pressure

For citation: Trukhanova M. A., Orlov A. V., Tolkacheva V. V., Troitskaya E. A., Villevalde S. V., Kobalava Zh. D.

Office and 44-hour ambulatory blood pressure and central haemodynamic parameters in the patients with end-stage renal diseases undergoing haemodialysis. Kardiologiya. 2019;59(8S):63–72

SUMMARY

Aim. To assess the incidence of blood pressure (BP) control and various phenotypes of BP by comparing the results of office and 44-hour ambulatory brachial and central BP measurement in patients with end-stage renal disease (ESRD) on program hemodialysis (HD). **Materials and methods.** In 68 patients ESRD receiving renal replacement therapy we evaluated office peridialysis BP and performed 44-hour ambu-

latory monitoring (ABPM) of brachial and central BP during peridialysis period using a validated oscillometric device BPLabVasotens (ООО "Petr Telegin"). *Results* were considered statistically significant with $p < 0.05$. *Results*. The frequency of control of peripheral office BP before the HD session was 25%, after – 23.5%; control of central BP – 48.6% and 49%, respectively. According to office measurement the frequency of systolic-diastolic hypertension was 44.1%, isolated systolic hypertension – 25%, isolated diastolic hypertension – 5.9%. The values of peripheral and central office systolic BP (SBP) before and after HD were not consistent with the corresponding mean and daily SBP levels for 44 hours and for the first and second days of the interdialysis period. The frequency of true uncontrolled arterial hypertension (AH) according to peripheral ABPM was 66.5%, masked uncontrolled AH – 9%. Circadian rhythm abnormalities for 44-h peripheral BP were detected in 77%, for central – in 76%. In 97% of patients agreement between phenotypes of the daily profile of peripheral and central BP was observed. 73% of patients had a significant increase in peripheral and central SBP and pulse pressure (PP) and an increase in the proportion of non-dippers from the 1st to the 2nd day. *Conclusion*. Patients with ESRD on HD were characterized by poor control of BP control and predominance of unfavourable peripheral and central ambulatory BP phenotypes. A single measurement of clinical peripheral and central BP in the peridialysis period was not sufficient to assess the control of hypertension in this population. The 24-h BP profiles in the 1st and 2nd days of interdialysis period had significant differences.

Information about the corresponding author: Trukhanova M. A., e-mail: tryxanova@yandex.ru

Число пациентов с терминальной почечной недостаточностью (ТПН), получающих заместительную почечную терапию (ЗПТ), неуклонно растет. В структуре главных причин развития ТПН на первое место вышли не первично-почечные заболевания, а АГ, СД и ожирение [1]. У пациентов с ТПН главным механизмом смерти является внезапная сердечная смерть на фоне СН и осложнений, связанных с гипертрофией ЛЖ и кальцификацией сосудов [2]. Показано, что в течение первого года лечения программным гемодиализом (ГД) смертность составляет 20% и достигает 50% в течение последующих 5 лет [3–6]. Распространенность АГ у пациентов диализных центров составляет до 95%, число пациентов, получающих антигипертензивные препараты, варьирует от 59 до 89%, а адекватный контроль АГ достигается менее чем у 38% [7]. Целевые уровни АД у пациентов, получающих терапию программным ГД, продолжают оставаться предметом дискуссий [8]. Диагностика и лечение АГ в этой популяции по-прежнему представляет собой сложную проблему. Наиболее распространенным методом диагностики является измерение АД в диализном центре непосредственно до и сразу после сеанса ЗПТ. АД в этот период крайне изменчиво и зависит от скорости и интенсивности ультрафильтрации. Точность и воспроизводимость полученных результатов часто подвергаются сомнениям [7, 9–11].

Продолжаются дискуссии о диагностических и прогностических преимуществах 44-часового суточного мониторирования АД (СМАД) в междиализном периоде [7, 12–15]. В ряде исследований продемонстрированы более высокие уровни клинического АД в перидиализном периоде в отличие от показателей, полученных при СМАД [16]. В некоторых исследованиях показано, что, по сравнению с клиническим, амбулаторное АД является лучшим предиктором сердечно-сосудистых событий у пациентов с АГ [12, 15, 17, 18]. СМАД позволяет выявить ночную АГ – более значимый предиктор сердечно-сосудистых осложнений, чем дневное АД [19]. Отмечено, что недостаточная степень ночного снижения АД и пуль-

совое АД (ПАД) >53 мм рт. ст. являются независимыми ФР развития сердечно-сосудистых осложнений [19, 20]. Другим значимым ФР является жесткость стенки аорты у пациентов с ТПН, а центральное АД рассматривается, как сильный предиктор сердечно-сосудистой смертности. Характеристики суточного профиля центрального АД в данной популяции практически не изучены.

Целью исследования явилось изучение частоты различных фенотипов и контроля АД на основании сопоставления параметров клинического и 44-часового периферического и центрального АД, а также определение согласованности данных методов между собой у пациентов с ТПН на программном ГД.

Материалы и методы

Проспективное наблюдательное исследование проведено в 2015 г. на базе отделения программного ГД Городской клинической больницы г. Москвы; его протокол одобрен локальным этическим комитетом. Включали пациентов с ТПН в возрасте от 18 до 80 лет, получающих терапию программным ГД в течение более 3 месяцев на момент включения, подписавших информированное согласие. Не включали пациентов с ИМТ >40 кг/м², фибрилляцией предсердий, неэффективностью ЗПТ (индекс eKt/V менее 1,2), онкологическими заболеваниями, артериовенозными фистулами на обеих руках, изменением сухого веса в течение 2 недель до момента включения в исследование, пропуском двух и более сеансов ГД в течение месяца перед включением, а также злоупотребляющих алкоголем.

Клиническое измерение периферического АД проводилось непосредственно перед началом сеанса программного ГД и в течение 10–20 мин после его окончания с использованием валидированного осциллометрического прибора (UA 787, AND, Япония), манжетка которого выбиралась индивидуально для каждого пациента с учетом окружности плеча и надевалась на свободную от артериовенозной фистулы руку. АД измеряли

в положении сидя после не менее 10 мин отдыха, а ЧСС – при аускультации сердца в течение 1 мин после измерения АД. Клиническое измерение центрального АД проводилось при однократном измерении BPLab Vasotens (ООО «Петр Телегин», Нижний Новгород).

В плечевой артерии и аорте СМАД проводили системой BPLab Vasotens. Манжету подбирали для каждого пациента индивидуально с учетом окружности плеча и накладывали на голое плечо свободной от артериовенозной фистулы руки таким образом, чтобы нижний край был выше локтевой ямки на 2 см. Мониторирование начинали непосредственно после сеанса ГД и продолжали непрерывно в течение всего междиализного периода (44 часа) в амбулаторных условиях при обычном режиме труда и отдыха. Анализ результатов проводился при наличии не менее 85% успешных измерений. АД измеряли с интервалами в 15 мин в период предполагаемого бодрствования (с 07:00 до 23:00) и в 30 мин в период предполагаемого сна (23:01 до 06:59). При расшифровке параметров время сна и бодрствования корректировалось индивидуально в соответствии с дневником пациента. Показатели мониторинга периферического и центрального АД анализировались суммарно за 44 часа и раздельно за 1-й и 2-й междиализные дни. Диагностическими критериями для постановки диагноза АГ были следующие: клиническое АД >140/90 мм рт.ст., среднесуточное АД >130/80 мм рт.ст.; ночное АД >120/70 мм рт.ст., дневное АД >135/85 мм рт.ст. [21]. Оценка АГ по уровню клинического центрального АД проводилась индивидуально с учетом пола и возраста пациентов [22]. В качестве порогового значения для центрального ПАД был выбран уровень 53 мм рт.ст. [23].

С целью сопоставления суточных ритмов периферического АД была использована традиционная классификация суточных индексов в зависимости от степени ночного снижения АД в плечевой артерии (табл. 1).

На основании сопоставления данных клинического и амбулаторного периферического и центрального АД выделяли следующие фенотипы:

- истинная контролируемая АГ – нормальные значения АД при измерении обоими методами,
- истинная неконтролируемая АГ – повышенные значения АД при измерении обоими методами,
- скрытая неконтролируемая АГ («маскированная») – нормальные значения клинического АД, повышенные значения периферического или центрального АД,
- ложная неконтролируемая АГ («АГ белого халата») – повышенные значения клинического АД при нормальных значениях периферического или центрального АД [21, 22].

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием пакета прикладных

Таблица 1. Классификация суточных индексов в зависимости от степени снижения АД в плечевой артерии [21]

Тип суточной кривой АД	Степень ночного снижения АД	Суточный индекс, %
Диппер	Нормальное	>10–20%
Нон-диппер	Недостаточное	0–10%
Найт-пикер	Ночная гипертония	<0
Овер-диппер	Чрезмерное	>20%

Таблица 2. Характеристика пациентов, включенных в исследование

Показатель	Значение
Мужчины/женщины, n (%)	31 (45)/37 (55)
Возраст, годы	58,3 [54,6; 61,6]
Длительность терапии гемодиализом, мес.	62,7 [47,8; 77,6]
ИМТ, кг/м ²	26,8 [25,3; 28,3]
Сухая масса тела, кг	75,3 [70,9; 79,7]
Сопутствующие/перенесенные заболевания, n (%)	
СД	14 (21)
ИМ	7 (10)
Инсульт	5 (7)
Стенокардия напряжения	18 (26,5)
Терапия, n (%)	
Ингибиторы АПФ	25 (37)
Блокаторы рецепторов АП	4 (6)
БМКК	36 (53)
Бета-адреноблокаторы	41 (60)
Антагонисты I1 имидазолиновых рецепторов	11 (16)
Дезагреганты	31 (46)
Нитраты	9 (13)
Статины	17 (25)
Пероральные сахароснижающие препараты	6 (9)
Инсулин	6 (9)
Эритропоэтин	67 (98,5)
Препараты железа	56 (82)
Цинакальцет	61 (90)

Данные представлены как медиана (интерквартильный интервал).

статистических программ Statistica 10.0 с применением стандартных алгоритмов вариационной статистики в зависимости от характера распределения данных. Количественные непрерывные показатели проверяли на нормальность распределения с помощью критерия Колмогорова-Смирнова, а также по величине асимметрии эксцесса. В случаях, когда распределение отличалось от нормального, показатели сравнивали методами непараметрической статистики с использованием критериев Манна-Уитни или Вилкоксона. Данные представлены как медиана (интерквартильный интервал). Сравнение дискретных величин проводили с использованием критерия Пирсона. Однофакторный корреляционный анализ проводили с использованием критерия Спирмена.

Результаты

В исследование было включено 68 пациентов с ТПН, получающих терапию программным ГД (табл. 2). Курил 1 пациент. АГ была диагностирована у всех включенных в исследование пациентов. ТПН в исходе первичной патологии почки развилась у 68% пациентов, АГ и СД – 32% [АГ – 16 пациентов (23%), СД – 6 пациентов (9%)]. Основными первично-почечными заболеваниями были: гломерулонефрит (n=16, 23,5%), поликистоз почек (n=7, 10%), хронический пиелонефрит (n=6, 8,8%), подагра (n=4, 5,8%), мочекаменная болезнь (n=4, 5,8%), системные васкулиты (n=3, 4,4%), врожденная аномалия мочевыводящей системы (n=2, 2,9%).

Регулярную антигипертензивную терапию на момент включения получали 57 (83,8%) пациентов, из них у 14 (24,6%) проводилась монотерапия, комбинированную терапию двумя, тремя и четырьмя препаратами получали 26 (45,6%), 12 (21,1%) и 5 (8,8%) пациентов соответственно (табл. 2). Пероральные сахароснижающие препараты получали 6 пациентов: метформин – все, препараты сульфонилмочевины (гликлазид) – 2.

Значения САД, ДАД и ПАД до и после сеанса программного ГД в общей группе пациентов достоверно не отличались (табл. 3). Закономерно центральное АД было достоверно ниже периферического.

При клиническом измерении АД частота систолической АГ составила 44,1%, изолированной систолической АГ – 25%, изолированной диастолической – 5,9%. Контроль периферического клинического АД отмечался у 25% до сеанса ГД и у 23,5% после; центрального – у 48,6% до сеанса ГД и у 49% после.

Средние значения амбулаторного АД представлены в таблице 4.

При анализе данных мониторингирования периферического и центрального АД за 44 часа и отдельно за 1-й и 2-й междиализные дни продемонстрировано значимое повышение периферического и центрального 44-часового САД и ПАД от 1-го ко 2-му дню ГД (табл. 5). При сопоставимости суточных профилей периферического и центрального САД выявлена тенденция к более низким значениям периферического ночного САД по сравнению с центральным в течение всего периода мониторингирования и отдельно в 1-й и 2-й междиализные дни: 5 против 2 мм рт. ст. в первый день и 6 против 2 мм рт. ст. во второй день.

Пульсовое АД более 53 мм рт. ст. зарегистрировано у 65% пациентов до и у 54% после сеанса ГД; у 56% по результатам 44-часового мониторингирования; у 44 и 61% пациентов в 1-й и 2-й междиализные дни соответственно.

Среднесуточное АД >130/80 мм рт. ст. зарегистрировано у 73,2% пациентов (в 1-й и 2-й междиализные дни – у 64,3 и 75% пациентов соответственно, $p<0,05$ по сравнению с 1-м днем); ночное АД $\geq 120/70$ мм рт. ст. – у 79%.

Таблица 3. Клиническое АД до и после сеанса программного ГД

Параметр	До сеанса ГД	После сеанса ГД
пСАД, мм рт. ст.	149 [141; 156]	148 [141; 156]
пДАД, мм рт. ст.	86 [77; 104]	88 [78; 106]
пПАД, мм рт. ст.	53 [45; 60]	51 [44; 58]
цСАД, мм рт. ст.	122 [108; 144]**	121 [107; 144]**
цДАД, мм рт. ст.	78 [64; 91]**	77 [63; 89]**
цПАД, мм рт. ст.	46 [37; 54]**	45 [35; 52]**
ЧСС, уд/мин	73 [69; 76]	77 [74; 81]*

ПАД – пульсовое АД, ц – центральное, п – периферическое.

* – $p<0,05$ – достоверность различий

по сравнению с параметрами до сеанса программного ГД,

** – $p<0,05$ – достоверность различий

по сравнению с периферическим АД.

Таблица 4. Периферическое и центральное АД при 44-часовом СМАД

АД	Периферическое АД, мм рт. ст.	Центральное АД, мм рт. ст.
44 часа		
САД	143 [136; 149]	129 [123; 135]**
ДАД	81 [77; 84]	81 [77; 84]
ПАД	62 [57; 66]	49 [44; 54]**
Дневные часы		
САД	143 [137; 150]	130 [124; 136]**
ДАД	82 [78; 85]	82 [78; 85]
ПАД	61 [57; 65]	49 [44; 53]*
Ночные часы		
САД	139 [132; 146]*	127 [121; 134]**
ДАД	78 [74; 81]*	77 [74; 81]
ПАД	61 [57; 66]	50 [45;]*

* – $p<0,05$, ** – $p<0,01$ – достоверность различий

между показателями периферического и центрального АД,

* – $p<0,05$ – достоверность различий по сравнению с дневными часами.

Частота ночной АГ в 1-й и 2-й междиализные дни составила 68 и 80% соответственно ($p<0,05$ по сравнению с 1-м днем).

При сопоставлении данных клинического измерения АД и СМАД за 44-часовой междиализный интервал установлено, что доминирующим фенотипом являлась истинная неконтролируемая АГ, а истинный контроль АД был достигнут у 10,5% (табл. 6).

У 97% больных фенотипы суточного профиля периферического и центрального АД совпадали. Частота пациентов с нарушенным циркадным ритмом периферического АД по данным 44-часового СМАД составила 77% (n=52), при этом в 1-й день частота нарушений была 75% (n=51), во 2-й день – 87% (n=59). Нарушения цир-

кадного ритма центрального АД выявлены у 76% пациентов: в первый день частота нарушений составила 75%, во второй – 86%. Обращало на себя внимание достоверное изменение типа суточной кривой во 2-й день – уменьшение количества дипперов и увеличение количества нон-дипперов (табл. 7).

Достоверных связей значений АД (клинического до и после сеанса ГД, по данным 44-часового СМАД) с клиническими и демографическими параметрами (возраст, рост, вес, ИМТ) не установлено. Повышение САД до сеанса ГД было ассоциировано с большей длительностью ЗПТ ($r=0,87$, $p<0,05$).

Клиническое периферическое САД в перидиализный период было сопоставимо со средним САД за 44 часа,

клиническое центральное САД было достоверно ниже 44-часового ($p<0,05$). Периферическое клиническое ДАД в перидиализный период было достоверно выше периферического 44-часового ДАД ($p<0,05$). Выявлены прямые корреляции между клиническим АД до и после сеанса ГД, периферическим и центральным АД за 44 часа, в дневные и ночные часы (табл. 8).

Анализ Бланда-Альтмана показал, что значения периферического и центрального клинического САД до и после сеанса ГД не согласуются с соответствующими средними уровнями САД за 44 часа. Границы согласованности для периферического клинического САД до и после сеанса ГД с периферическим 44-часовым САД составили соответственно $-40,2$ и $26,9$ мм рт.ст., $-41,7$

Таблица 5. Периферическое и центральное АД в 1-й и 2-й дни междиализного периода

Показатель	Периферическое АД, мм рт.ст.		Центральное АД, мм рт.ст.	
	1-й день	2-й день	1-й день	2-й день
44 часа				
САД	136 [130; 142]	145 [138; 151] [×]	128 [122; 135]**	134 [127; 141]** [×]
ДАД	81 [77; 85]	82 [78; 85]	81 [77; 85]	83 [78; 87]
ПАД	59 [55; 64]	65 [58; 68] [×]	48 [43; 53]**	51 [46; 56]**
Дневные часы				
САД	142 [89; 188]	145 [95; 195]	129 [123; 136]**	134 [127; 141]** [×]
ДАД	82 [52; 112]	82 [53; 124]	82 [78; 86]	83 [79; 88]
ПАД	60 [55; 65]	63 [59; 67]	47 [42; 52]**	51 [45; 56]**
Ночные часы				
САД	137 [86; 194] [#]	139 [94; 185] [#]	127 [120; 135]**	133 [124; 141] [×]
ДАД	76 [47; 118] [#]	79 [78; 122] [#]	78 [73; 83]	82 [76; 87] [×]
ПАД	61 [56; 66]	60 [55; 66]	50 [44; 55] [*]	51 [45; 57] [*]

* – $p<0,05$, ** – $<0,01$ – достоверность различий между показателями периферического и центрального АД,

[#] – достоверность различий по сравнению с дневными часами; [×] – достоверность различий по сравнению с первым днем.

Таблица 6. Фенотипы контроля АД у пациентов с ТПН, получающих терапию программным ГД

Фенотип контроля АГ	Периферическое АД			Центральное АД		
	44 часа	1-й день	2-й день	44 часа	1-й день	2-й день
Истинная контролируемая	10,5%	12,3%	12,3%	17,5%	14%	14%
Истинная неконтролируемая	66,5%	70%	70%	70,2%	64,9%	75,5%
Скрытая неконтролируемая	9%	5,3%	5,3%	1,8%	8,8%	3,5%
Ложная неконтролируемая	14%	12,4%	12,4%	10,5%	12,3%	7%

Таблица 7. Циркадные профили периферического и центрального АД у пациентов с ТПН при 44-часовом СМАД

Фенотип контроля АГ	Периферическое АД			Центральное АД		
	44 часа	1-й день	2-й день	44 часа	1-й день	2-й день
Диппер	23%	25%	13% ^{*,#}	23%	25%	13% ^{*,#}
Нон-диппер	44%	44%	53% ^{*,#}	44%	42%	52% ^{*,#}
Найт-пикер	33%	31%	28% ^{*,#}	33%	33%	30% ^{*,#}
Овер-диппер	0	0	6% ^{*,#}	0	0	5% ^{*,#}

* – $p<0,05$ по сравнению с первым междиализным днем; [#] – $p<0,05$ по сравнению с 44-часовым мониторингом.

и 29,4 мм рт. ст. Для центрального САД аналогичные значения составили –25,2 и 51,1 мм рт. ст., – 26,5 и 52,4 соответственно. Кроме того, у 29% пациентов разница между средними значениями периферического и центрального САД в 1-й и 2-й день составила более 10 мм рт. ст.

Обсуждение

Контроль АД – важнейший механизм снижения высокого сердечно-сосудистого риска у пациентов с ТПН, получающих ЗПТ. Данное исследование продемонстрировало высокую частоту неконтролируемой АГ по данным измерения клинического АД в перидиализном интервале – 76,5% в преддиализном и 75% в постдиализном периоде. Результаты соотносятся с данными литературы, согласно которым распространенность АГ среди пациентов, получающих ЗПТ, составляет 70–90% [24]. В нескольких исследованиях показано, что если пороговым значением клинического АД для диагностики АГ считать 140/85 мм рт.ст, частота АГ в преддиализном периоде составляет 58%, в постдиализном – 29% [25]; при пороговом значении АД 140/90 мм рт. ст. – 62 и 28% соответственно [26, 27]. Столь высокая частота неконтролируемой АГ у пациентов с ТПН объясняется гемодинамической перегрузкой, повышенной активностью РААС и симпатической нервной системы, гиперпаратиреозом и кальцификацией артерий [24]. В нашем исследовании еще одним фактором можно считать терапевтическую инертность врачей – почти четверть пациентов получала антигипертензивную монотерапию.

Показано, что проведение 44-часового СМАД в междиализный период имеет преимущества перед клиническим АД и позволяет выявить более высокую частоту неконтролируемой АГ в данной популяции [18]. В исследовании Abbasi M. было показано, что при использовании в качестве порогового значения АГ среднесуточное АД >130/80 мм рт. ст., частота АГ составляет 66% [26]. По нашим данным, при использовании аналогичного критерия частота АГ составила 73,5%.

Распространенность ложной неконтролируемой АГ (АГ «белого халата») в популяции пациентов с ТПН и ГД, по данным разных исследований, варьирует от 7 до 30% [26, 28]. В нашем исследовании она была выявлена у 14% больных для периферического АД и у 10,5% – для центрального. По данным различных исследований, «маскированная» АГ в общей популяции пациентов составляет от 8 до 20% и является предиктором сердечно-сосудистых рисков [19], у пациентов на ГД ее частота варьирует от 3,8 до 70% [19, 26, 28–32]. В нашем исследовании она диагностирована у 9% по периферическому АД и у 1,8% по центральному. В мета-анализе с участием 980 пациентов с хроническими заболеваниями почек (ХБП) частота

Таблица 8. Взаимосвязи перидиализного клинического АД с периферическим и центральным АД при 44-часовом мониторингировании

Показатель	Клиническое периферическое САД		Клиническое периферическое ДАД	
	До ГД	После ГД	До ГД	После ГД
пСАД 44 часа	r=0,81	r=0,74		
пСАДд	r=0,82	r=0,77		
пСАДн	r=0,75	r=0,68		
пДАД 44 часа			r=0,74	r=0,82
пДАДд			r=0,76	r=0,83
пДАДн			r=0,66	r=0,73
цСАД 44 часа	r=0,81	r=0,73		
цСАДд	r=0,82	r=0,77		
цСАДн	r=0,74	r=0,73		

r<0,001 для корреляций САД, r<0,05 для корреляций ДАД.

пСАД – периферическое САД; пСАДд – периферическое САД дневное; пСАДн – периферическое САД ночное; пДАД – периферическое ДАД; пДАДд – периферическое ДАД дневное; пДАДн – периферическое ДАД ночное; цСАД – центральное САД; цСАДд – центральное САД дневное; цСАДн – центральное САД ночное.

АГ «белого халата» составила 18,3%, «маскированной» АГ – 8,3% [33], что в целом согласуется с нашими данными.

Благодаря СМАД появилось больше данных о взаимосвязи между циркадными изменениями АД и повреждением органов-мишеней. Установлено, что у пациентов с ТПН, находящихся на терапии ГД, отсутствие суточных колебаний и снижения АД в ночное время отмечается в 74–82% случаев [20, 26]. Наши результаты согласуются с литературными данными: частота нарушений суточного профиля у обследованных пациентов составила 77%. Столь высокая встречаемость нарушений циркадного ритма объясняется нарушением автономной регуляции, перегрузкой объемом, ночной гипоксемией и повышением артериальной ригидности [34]. Кроме того, само исследование в ряде случаев может служить фактором повышения АД [35].

Установлено, что пациенты с ТПН и недостаточным ночным снижением АД имеют высокий риск сердечно-сосудистых осложнений. Covic A. выявил, что у таких пациентов наблюдается прогрессирование дилатации ЛЖ в течение 12-месячного наблюдения [36]. Verdecchia P. с соавт. продемонстрировали, что индекс массы миокарда ЛЖ был достоверно выше у нон-дипперов по сравнению с дипперами [37]. В проспективном исследовании с участием 80 пациентов, получающих терапию ГД, было показано, что 70% из них были нон-дипперами и имели более высокую частоту гипертрофии и асинергии ЛЖ, ИБС и атеросклероза сонных артерий, чем диппе-



ОСШ



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

ЮБИЛЕЙНЫЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ
КОНГРЕСС
С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ
СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ



МОСКВА

06-07.12.2019

Генеральный
спонсор



Главные
спонсоры

 NOVARTIS

 Abbott

ры [37]. Наше исследование продемонстрировало высокую частоту нон-диппинга с достоверным повышением во 2-й междиализный день (с 44 до 53%). Результаты соотносятся с данными литературы. Так, в исследовании с участием 10 271 пациента с АГ, 3 227 из которых имели ХБП, частота нон-диппинга составляла 61% [38]. В другом ретроспективном исследовании нарушения циркадного ритма встречались у 82% пациентов, получающих терапию ГД [39]. По данным исследования AASK, частота нон-диппинга составила 80% [40]. В работе, проведенной Santos S. с соавт., частота нон-диппинга составила 77% у пациентов с ХБП и 83% у пациентов, получающих терапию программным ГД [41].

В нашей работе показана высокая частота повышения ночного САД (79%) и повышения ПАД >53 мм рт. ст. (65%). В работе Amar J. продемонстрировано, что ПАД и повышенное ночное САД являлись независимыми предикторами сердечно-сосудистой смертности у 57 пациентов, получающих терапию ГД [42]. В ряде исследований показано, что ПАД >53 мм рт. ст. является ФР развития сердечно-сосудистых событий [23]. Klassen P. отметил, что повышение ПАД на 10 мм рт. ст. ассоциировано с увеличением риска смерти на 12% [43].

Важным результатом нашей работы стала демонстрация отсутствия согласованности между измерениями пред- и постдиализного клинического АД и 44-часового мониторингирования перидиализного САД, что согласуется с результатами работ Agarwal R. [44] и Liu W. [13]. Данный результат подчеркивает недостаточность значений перидиализного АД для оценки колебаний АД в междиализный период. Еще одной важной находкой стало выявление достоверного увеличения значений параметров суточного профиля во 2-е сутки междиализного интервала. С учетом высокой информативности

СМАД в данной группе пациентов, установленных несоответствий с результатами клинического измерения АД, а также трудностей при проведении 44-часового мониторингирования, вероятно, в качестве альтернативы при диагностике АГ можно рассматривать суточное мониторирование во 2-е сутки междиализного интервала. В ранее опубликованных нами работах показано, что наиболее неблагоприятными суточными профилями характеризуются мужчины, пациенты с длительностью ГД более 84 месяцев и пациенты с ТПН вследствие АГ и/или СД [45, 46]. В связи со сложностями проведения СМАД в общей когорте пациентов на ЗПТ, вероятно, при отборе пациентов для мониторингирования можно руководствоваться этими данными.

Заключение

Пациенты, получающие терапию программным ГД, характеризуются низкой частотой контроля АД и преобладанием неблагоприятных фенотипов суточного профиля периферического и центрального АД. Однократное измерение клинического периферического и центрального АД в перидиализный период не является достаточным для оценки контроля АД. При проведении 44-часового СМАД средние значения АД и характеристики циркадного ритма в первые и вторые сутки значимо различаются. С учетом ранее опубликованных нами данных и результатов настоящего исследования можно обсуждать проведение СМАД во 2-е сутки междиализного периода, в первую очередь у мужчин, пациентов с ТПН вследствие АГ и/или СД, а также с длительностью терапии гемодиализом более 84 месяцев.

*Авторы заявляют
об отсутствии конфликта интересов.*

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Tomilina N.A., Andrushev A.M., N.G. Peregodova, Shinkarev M.B. Renal replacement therapy for End Stage Renal Disease in Russian Federation, 2010–2015. Russian National Renal Replacement Therapy Registry Report of Russian Public Organization of Nephrologists 'Russian Dialysis Society', Part 1. Nephrology and Dialysis. 2018;19(4 Suppl):1–95. [Russian: Томилина Н.А., Андрушев А.М., Перегудова Н.Г., Шинкарев М.Б. Заместительная терапия терминальной хронической почечной недостаточности в Российской Федерации в 2010–2015 гг. Отчет по данным Российского регистра заместительной почечной терапии. Часть первая. Нефрология и диализ. 2017;19(4 Прил):1–95]. DOI: 10.28996/1680-4422-2017-4Suppl-1-95
- Bansal N, McCulloch CE, Rahman M, Kusek JW, Anderson AH, Xie D et al. Blood Pressure and Risk of All-Cause Mortality in Advanced Chronic Kidney Disease and Hemodialysis: The Chronic Renal Insufficiency Cohort Study. Hypertension. 2015;65(1):93–100. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.04334
- Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G, Benedetto FA, Cottini E, Giaccone G et al. Prediction of left ventricular geometry by clinic, pre-dialysis and 24-h ambulatory BP monitoring in hemodialysis patients: CREED investigators. Journal of Hypertension. 1999;17(12 Pt 1):1751–8. PMID: 10658942
- Ataş N, Erten Y, Okyay GU, Inal S, Topal S, Öneç K et al. Left Ventricular Hypertrophy and Blood Pressure Control in Automated and Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis Patients. Therapeutic Apheresis and Dialysis. 2014;18(3):297–304. DOI: 10.1111/1744-9987.12104
- Kulakov V.V., Villevalde S.V., Kobalava Zh.D. Prevalence of Markers of Chronic Kidney Disease in Patients with Arterial Hypertension and Diabetes Mellitus in Everyday Practice. Difficult patient. 2017;15(3):49–53. [Russian: Кулаков В.В., Виллевадьде С.В., Кобалава Ж.Д. Распространенность маркеров хронической болезни почек у пациентов с артериальной гипертензией и сахарным диабетом в реальной практике. Трудный пациент. 2017;3(15):49–53]
- Kobalava Zh.D., Villevalde S.V., Efremovtseva M.A. Cardiorenal interaction in decompensated chronic heart failure. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2016;12 (2):138–46. [Russian: Кобалава Ж.Д., Виллевадьде С.В., Ефремовцева М.А. Кардиоренальные взаимодействия при декомпенсации хронической

- сердечной недостаточности. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2016;12(2):138–46]. DOI: 10.20996/1819-6446-2016-12-2-138-146
7. Agarwal R, Flynn J, Pogue V, Rahman M, Reisin E, Weir MR. Assessment and Management of Hypertension in Patients on Dialysis. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2014;25(8):1630–46. DOI: 10.1681/ASN.2013060601
8. Tanner RM, Shimbo D, Dreisbach AW, Carson AP, Fox ER, Muntner P. Association between 24-hour blood pressure variability and chronic kidney disease: a cross-sectional analysis of African Americans participating in the Jackson heart study. *BMC Nephrology*. 2015;16(1):84. DOI: 10.1186/s12882-015-0085-6
9. Agarwal R. Volume-Associated Ambulatory Blood Pressure Patterns in Hemodialysis Patients. *Hypertension*. 2009;54(2):241–7. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.136366
10. da Silva GV, de Barros S, Abensur H, Ortega KC, Mion D, Cochrane Renal Group Prospective Trial Register: CRG060800146. Home blood pressure monitoring in blood pressure control among haemodialysis patients: an open randomized clinical trial. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2009;24(12):3805–11. DOI: 10.1093/ndt/gfp332
11. Jekell A, Malmqvist K, Wallén NH, Mörtzell D, Kahan T. Markers of Inflammation, Endothelial Activation, and Arterial Stiffness in Hypertensive Heart Disease and the Effects of Treatment: Results from the SILVHIA Study. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. 2013;62(6):559–66. DOI: 10.1097/FJC.0000000000000017
12. Minutolo R, Gabbai FB, Agarwal R, Chiodini P, Borrelli S, Bellizzi V et al. Assessment of Achieved Clinic and Ambulatory Blood Pressure Recordings and Outcomes During Treatment in Hypertensive Patients With CKD: A Multicenter Prospective Cohort Study. *American Journal of Kidney Diseases*. 2014;64(5):744–52. DOI: 10.1053/j.ajkd.2014.06.014
13. Liu W, Niu J, Dai C, Yang J. Poor Agreement Between Dialysis Unit Blood Pressure and Interdialytic Ambulatory Blood Pressure. *The Journal of Clinical Hypertension*. 2014;16(10):701–6. DOI: 10.1111/jch.12395
14. Solak Y, Kario K, Covic A, Bertelsen N, Afsar B, Ozkok A et al. Clinical value of ambulatory blood pressure: Is it time to recommend for all patients with hypertension? *Clinical and Experimental Nephrology*. 2016;20(1):14–22. DOI: 10.1007/s10157-015-1184-1
15. Zoccali C, Tripepi R, Torino C, Tripepi G, Mallamaci F. Moderator's view: Ambulatory blood pressure monitoring and home blood pressure for the prognosis, diagnosis and treatment of hypertension in dialysis patients. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2015;30(9):1443–8. DOI: 10.1093/ndt/gfv241
16. Mancia G, Verdecchia P. Clinical Value of Ambulatory Blood Pressure: Evidence and Limits. *Circulation Research*. 2015;116(6):1034–45. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.303755
17. Agarwal R. Longitudinal Study of Left Ventricular Mass Growth: Comparative Study of Clinic and Ambulatory Systolic Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Hypertension*. 2016;67(4):710–6. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.07052
18. Agarwal R. Pro: Ambulatory blood pressure should be used in all patients on hemodialysis. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2015;30(9):1432–7. DOI: 10.1093/ndt/gfv243
19. Drawz PE, Alper AB, Anderson AH, Brecklin CS, Charleston J, Chen J et al. Masked Hypertension and Elevated Nighttime Blood Pressure in CKD: Prevalence and Association with Target Organ Damage. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2016;11(4):642–52. DOI: 10.2215/CJN.08530815
20. Wang C, Zhang J, Liu X, Li C, Ye Z, Peng H et al. Reversed Dipper Blood-Pressure Pattern Is Closely Related to Severe Renal and Cardiovascular Damage in Patients with Chronic Kidney Disease. *PLoS ONE*. 2013;8(2):e55419. DOI: 10.1371/journal.pone.0055419
21. Chazova I.E., Oshepkova E.V., Zhernakova Yu.V., Karpov Yu.A., Arkhipov M.V., Barbarash O.L. et al. Clinical guidelines. Diagnostics and treatment of arterial hypertension. *Kardiologicheskij Vestnik*. 2015;10 (1):3–30. [Russian: Чазова И.Е., Ощепкова Е.В., Жернакова Ю.В., Карпов Ю.А., Архипов М.В., Барбараш О.Л. и др. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. *Кардиологический вестник* 2015;10 (1):3–30]
22. Herbert A, Cruickshank JK, Laurent S, Boutouyrie P. Establishing reference values for central blood pressure and its amplification in a general healthy population and according to cardiovascular risk factors. *European Heart Journal*. 2014;35(44):3122–33. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu293
23. Hannedouche T, Roth H, Krummel T, London GM, Jean G, Bouchet J-L et al. Multiphasic effects of blood pressure on survival in hemodialysis patients. *Kidney International*. 2016;90(3):674–84. DOI: 10.1016/j.kint.2016.05.025
24. Stern A, Sachdeva S, Kapoor R, Singh J, Sachdeva S. High Blood Pressure in Dialysis Patients: Cause, Pathophysiology, Influence on Morbidity, Mortality and Management. *Journal of clinical and diagnostic research*. 2014;8(6):ME01–ME04. DOI: 10.7860/JCDR/2014/8253.4471
25. Nemati E, Ghanbarpour F, Taheri S, Einollahi B. Prevalence of hypertension among Iranian hemodialysis patients and associated risk factors: a nationwide multicenter study. *Pakistan journal of biological sciences: PJBS*. 2008;11(6):910–4. PMID: 18814655
26. Abbasi M-R, Lessan-Pezeshki M, Najafi M-T, Gatmiri S-M, Karbakhsh M, Mohebi-Nejad A. Comparing the frequency of hypertension determined by peri-dialysis measurement and ABPM in hemodialysis patients. *Renal Failure*. 2014;36(5):682–6. DOI: 10.3109/0886022X.2014.883933
27. Taniyama Y. Management of hypertension for patients undergoing dialysis therapy. *Renal Replacement Therapy*. 2016;2(1):21. DOI: 10.1186/s41100-016-0034-2
28. Agarwal R, Pappas MK, Sinha AD. Masked Uncontrolled Hypertension in CKD. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2016;27(3):924–32. DOI: 10.1681/ASN.2015030243
29. Gorostidi M, Sarafidis PA, de la Sierra A, Segura J, de la Cruz JJ, Banegas JR et al. Differences Between Office and 24-Hour Blood Pressure Control in Hypertensive Patients With CKD: A 5,693-Patient Cross-sectional Analysis From Spain. *American Journal of Kidney Diseases*. 2013;62(2):285–94. DOI: 10.1053/j.ajkd.2013.03.025
30. Snif K, Jarraya F, Chaker H, Mahfoudh H, Feki S, Charfeddine S et al. PP.28.14. Benefit of forty-eight-hour ambulatory blood pressure monitoring in hemodialysis population. *Journal of Hypertension*. 2016;34:e298. DOI: 10.1097/01.hjh.0000492209.03731.68
31. Cunha C, Pereira S, Fernandes JC, Dias VP. 24-hour ambulatory blood pressure monitoring in chronic kidney disease and its influence on treatment. *Portuguese Journal of Nephrology and Hypertension*. 2017;31(1):31–6
32. Velasquez MT, Beddhu S, Nobakht E, Rahman M, Raj DS. Ambulatory Blood Pressure in Chronic Kidney Disease: Ready for Prime Time? *Kidney International Reports*. 2016;1(2):94–104. DOI: 10.1016/j.ekir.2016.05.001
33. Bangash F, Agarwal R. Masked Hypertension and White-Coat Hypertension in Chronic Kidney Disease: A Meta-analysis. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2009;4(3):656–64. DOI: 10.2215/CJN.05391008
34. Zoccali C, Benedetto FA, Tripepi G, Cambareri F, Panuccio V, Candela V et al. Nocturnal hypoxemia, night-day arterial pressure changes and left ventricular geometry in dialysis patients. *Kidney International*. 1998;53(4):1078–84. DOI: 10.1111/j.1523-1755.1998.00853.x
35. Agarwal R, Light RP. The Effect of Measuring Ambulatory Blood Pressure on Nighttime Sleep and Daytime Activity—Implications for Dipping. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2010;5(2):281–5. DOI: 10.2215/CJN.07011009
36. Covic A, Goldsmith DJ, Covic M. Reduced blood pressure diurnal variability as a risk factor for progressive left ventricular dila-

- tation in hemodialysis patients. *American Journal of Kidney Diseases: The Official Journal of the National Kidney Foundation*. 2000;35(4):617–23. PMID: 10739781
37. Verdecchia P. Prognostic Value of Ambulatory Blood Pressure: Current Evidence and Clinical Implications. *Hypertension*. 2000;35(3):844–51. DOI: 10.1161/01.HYP.35.3.844
38. Mojón A, Ayala DE, Piñero L, Otero A, Crespo JJ, Moyá A et al. Comparison of Ambulatory Blood Pressure Parameters of Hypertensive Patients with and Without Chronic Kidney Disease. *Chronobiology International*. 2013;30(1–2):145–58. DOI: 10.3109/07420528.2012.703083
39. Farmer C. An investigation of the effect of advancing uraemia, renal replacement therapy and renal transplantation on blood pressure diurnal variability. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 1997;12(11):2301–7. DOI: 10.1093/ndt/12.11.2301
40. Pogue V, Rahman M, Lipkowitz M, Toto R, Miller E, Faulkner M et al. Disparate Estimates of Hypertension Control from Ambulatory and Clinic Blood Pressure Measurements in Hypertensive Kidney Disease. *Hypertension*. 2009;53(1):20–7. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.115154
41. Agarwal R, Peixoto AJ, Santos SFF, Zoccali C. Out-of-office blood pressure monitoring in chronic kidney disease: Blood Pressure Monitoring. 2009;14(1):2–11. DOI: 10.1097/MBP.0b013e3283262f58
42. Amar J, Vernier I, Rossignol E, Bongard V, Arnaud C, Conte JJ et al. Nocturnal blood pressure and 24-hour pulse pressure are potent indicators of mortality in hemodialysis patients. *Kidney International*. 2000;57(6):2485–91. DOI: 10.1046/j.1523-1755.2000.00107.x
43. Klassen PS. Association Between Pulse Pressure and Mortality in Patients Undergoing Maintenance Hemodialysis. *JAMA*. 2002;287(12):1548–55. DOI: 10.1001/jama.287.12.1548
44. Agarwal R, Peixoto AJ, Santos SFF, Zoccali C. Pre- and Postdialysis Blood Pressures Are Imprecise Estimates of Interdialytic Ambulatory Blood Pressure. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2006;1(3):389–98. DOI: 10.2215/CJN.01891105
45. Trukhanova M.A., Orlov A.V., Tolkacheva V.V., Villevalde S.V., Kobalava Zh.D. The effects of duration of hemodialysis on the parameters of central and peripheral hemodynamics in patients with end-stage renal disease. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2018;27(1):22–6. [Russian: Труханова М.А., Орлов А.В., Толкачева В.В., Виллевальде С.В., Кобалава Ж.Д. Влияние длительности программного гемодиализа на параметры центральной и периферической гемодинамики у пациентов с терминальной почечной недостаточностью. *Клиническая фармакология и терапия*. 2018;27(1):22–6]
46. Trukhanova M.A., Tolkacheva V.V., Orlov A.V., Villevalde S.V., Kobalava Zh.D. Peripheral and central ambulatory blood pressure in patients with different etiology of end-stage renal disease. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2018;7(1):61–6. [Russian: Труханова М.А., Толкачева В.В., Орлов А.В., Виллевальде С.В., Кобалава Ж.Д. Суточные параметры периферического и центрального артериального давления у пациентов с различной этиологией терминальной почечной недостаточности. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2018;7(1):61–6]. DOI: 10.17802/2306-1278-2018-7-1-61-66

Статья поступила 17.12.18 (Received 17.12.18)

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



ДОСТИЖЕНИЕ ЦЕЛЕВОГО УРОВНЯ ТРИГЛИЦЕРИДОВ СНИЖАЕТ СС РИСКИ НА 31%¹



**ФЕНОФИБРАТ
(ТРАЙКОР)¹, %**

↓ 25 ↓ 35 ↓ 50 ↑ 30

ТРАЙКОР НАИБОЛЕЕ ЭФФЕКТИВНО СНИЖАЕТ ТГ^{1,2}

Трайкор. Международное непатентованное наименование: фенофибрат. Регистрационный номер: ЛСР-002450/08. Лекарственная форма: таблетки покрытые пленочной оболочкой, 145 мг. **Фармакодинамика:** В ходе клинических исследований было отмечено, что применение фенофибрата снижает концентрацию общего холестерина на 20–25 % и триглицеридов на 40–55 % и повышает концентрацию ЛПВП-холестерина на 10–30 %. Учитывая влияние фенофибрата на концентрацию ЛПВП-холестерина и триглицеридов, применение препарата эффективно у пациентов с гиперлипидемией, как сопровождающейся, так и не сопровождающейся гипертриглицеридемией, включая вторичную гиперлипидемию, например, при сахарном диабете 2-го типа. Терапия фенофибратом также привела к уменьшению потребности в лечении диабетической ретинопатии (3,6 % по сравнению с 5,2 %, $p=0.0003$) в исследовании FIELD. **Показания к применению:** гиперлипидемия и гипертриглицеридемия изолированная или смешанная (дислипидемия типа IIa, IIb, III, IV, V по классификации Фредрикссона) у пациентов, для которых диета или другие немедикаментозные лечебные мероприятия (например, снижение массы тела или увеличение физической активности) оказались неэффективными, особенно при наличии связанных с дислипидемией факторов риска, таких как артериальная гипертензия и курение. Для лечения вторичной гиперлипидемии препарат применяется в тех случаях, когда гиперлипидемический синдром сохраняется, несмотря на эффективное лечение основного заболевания (например, дислипидемия при сахарном диабете). **Противопоказания:** повышенная чувствительность к фенофибрату или другим компонентам лекарственного средства; тяжелые нарушения функции печени – класс С по шкале Чайлд-Пью (включая билирубин >3 мг/дл и/или протромбинированное нарушение функции печени средней тяжести); тяжелое и/или умеренное нарушение функции почек (клиренс креатинина ниже 40 мл/мин для данной дозировки препарата); возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены); наличие в анамнезе фотосенсибилизации или фототоксичности при лечении фибратами или нитрофураном; заболевания желчного пузыря в анамнезе; период грудного вскармливания; врожденная галактоземия, недостаточность лактазы, нарушение всасывания глюкозы и галактозы (препарат содержит лактулозу); врожденная фруктоземия, недостаточность сахаразы-изомальтазы (препарат содержит сахарозу); пациенты с сахарной и/или диабетической полиневропатией; пациенты с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина ниже 30 мл/мин); пациенты с тяжелой печеночной недостаточностью (билирубин >3 мг/дл и/или протромбинированное нарушение функции печени в анамнезе). **С осторожностью:** у пациентов с факторами, predisposing к развитию миопатии и/или рабдомиолиза, включая возраст старше 70 лет, гипотиреоз, длительный анамнез по наследственным миопатическим заболеваниям, гипотиреоз и злоупотребление алкоголем; применение при беременности; при одновременном приеме пероральных антикоагулянтов, ингибиторов ГМГ-Аб-рецепторов. **Применение при беременности и в период грудного вскармливания:** безопасность. Клинические данные по влиянию препарата на фертильность у мужчин или женщин отсутствуют. Беременность. Потенциальный риск для ребенка не известен. Поэтому препарат во время беременности можно только после тщательной оценки соотношения ожидаемой пользы и возможного риска. Период грудного вскармливания. Не следует применять препарат во время грудного вскармливания. При необходимости применения препарата в период лактации, грудное вскармливание необходимо прекратить. **Способ применения и дозы:** необходимо проглотить оболочку гипотензивного средства, который пациент предпочитает до начала лечения препаратом Трайкор 145 мг. Трайкор 145 мг можно принимать в любое время дня, независимо от времени приема пищи. Вскрытие. По одной таблетке препарата Трайкор 145 мг один раз в сутки. Больные пациенты без нарушения функции почек. Рекомендуется принимать стандартную дозу для взрослых (1 таблетка в сутки). При отсутствии терапевтического эффекта после нескольких месяцев терапии (как правило, после 3–4 месяцев) следует рассмотреть целесообразность назначения сопутствующей или альтернативной терапии. Пациенты с нарушениями функции печени. В связи с недостаточным количеством накопленных данных по применению препарата Трайкор у пациентов с нарушениями функции печени, не представляется возможным дать рекомендации по применению препарата у данной категории больных. Пациенты с нарушениями функции почек. Пациенты с легкой хронической почечной недостаточностью (клиренс креатинина выше 60 мл/мин) короткими дозами не требуют. **Побочные действия:** проявлялись расстройствами желудочно-кишечного тракта (боль в животе, понос, рвота, диарея, метеоризм); повышение активности сывороточных трансаминаз; повышение уровня гомоцистеина в крови. Перечень всех побочных действий представлен в инструкции по медицинскому применению. **Передозировка:** специфический антидот неизвестен. При передозировке следует назначить симптоматическую и, при необходимости, поддерживающую терапию. Гомоцистеин неэффективен. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами:** фенофибрат усиливает эффект пероральных антикоагулянтов и может повышать риск кровотечения, что связано с системным действием антиагрегантов и может повышать риск кровотечения, что связано с системным действием антиагрегантов и может повышать риск кровотечения, что связано с системным действием антиагрегантов. Следует контролировать концентрацию креатинина в крови. Описание некоторых тяжелых случаев избыточного нарушения почечной функции во время одновременного лечения фенофибратом и циклооксигеназами. При приеме фенофибрата одновременно с ингибиторами ГМГ-Аб-рецепторов или другими фибратами повышается риск серьезного токсического воздействия на мышечные волокна. Такого комбинированного лечения следует избегать с осторожностью и тщательно контролировать состояние пациента на предмет наличия признаков токсического влияния на мышечную ткань. При одновременном применении фенофибрата и глитазонов сообщалось о нескольких случаях обратного парадоксального снижения концентрации холестерина ЛПВП. Поэтому при проведении одновременной терапии рекомендуется контролировать концентрацию холестерина ЛПВП, и в случае выраженного снижения концентрации холестерина ЛПВП препараты отменить. Пациенты, применяющие фенофибрат совместно с сахароснижающими препаратами, метаболитическими дислипидемическими препаратами (СРЗС19, СРЗС26 и особенно СРЗС29 с узким терапевтическим индексом, должны находиться под тщательным наблюдением и, при необходимости, корректировать дозы этих препаратов. **Особые указания:** Внимание на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность. Клиническое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование ACCORD было проведено с участием 5518 пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, получающих фенофибрат в дополнение к терапии симvastатином. Анализ подгруппы пациентов с дислипидемией (уровень триглицеридов (ТГ) ≥ 2,3 ммоль/л и уровень холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) ≤ 0,80 ммоль/л) продемонстрировал статистически значимое снижение относительного риска возникновения серьезных сердечно-сосудистых событий на 31% в группе комбинации фенофибрат + симvastатин по сравнению с группой монотерапии симvastатином. Функция печени: рекомендуется контролировать активность трансаминаз (АЛТ, АСТ) каждые 3 месяца в течение первых 12 месяцев и периодически в течение дальнейшего лечения. Пациенты, у которых на фоне лечения повысилась активность печеночных трансаминаз, требуют внимания, и в случае повышения активности АЛТ и АСТ более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы прием препарата прекратить. При появлении симптомов гепатита (желтуха, кожный зуд) следует провести лабораторные исследования и, в случае подтверждения диагноза, отменить препарат Трайкор. Прекратить: были описаны случаи развития панкреатита в период лечения препаратом Трайкор. Мышцы: при приеме препарата Трайкор и других лекарственных средств, снижающих концентрацию липидов, описаны случаи токсического влияния на мышечную ткань, с или без почечной недостаточности, включая очень редкие случаи рабдомиолиза. Частота такого нарушения повышается в случае гипотиреозом и почечной недостаточности в анамнезе. Токсическое влияние на мышечную ткань может быть заподозрено на основании жалоб пациента на слабость, диффузную миалгию, миозит, мышечные спазмы и судороги и/или выявленного повышения активности креатининфосфокиназы (КФК) (более чем в 5 раз по сравнению с верхней границей нормы). В этих случаях лечение препаратом Трайкор 145 мг необходимо прекратить. Почечная функция: в случае повышения концентрации креатинина более чем на 50 % выше верхней границы нормы лечение следует приостановить. Рекомендуется определить концентрацию креатинина в первые 3 месяца и периодически в течение дальнейшего лечения. **Внимание на способность управлять транспортными средствами, механизмами.** Трайкор 145 мг не влияет или влияет в минимальной степени на способность к вождению транспортного средства и управлению механизмами (риск развития гипогликемии). **Условия отпуска:** отпускается по рецепту. ¹ Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению.

ОХ – общий холестерин; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; ЛПВП – липопротеиды высокой плотности; ТГ – триглицериды; СС – сердечно-сосудистый.
1. Kasting G. M., Croom K. F. Fenofibrate. A Review of Its Use in Primary Dyslipidaemia, the Metabolic Syndrome and Type 2 Diabetes mellitus. Drugs 2007; 67 (1): 123–153.
2. Feher O. D., Cadzák M., Foston J., Cox A., Packard C. J. Allogeneic islet transplantation in type 2 diabetes: reversal with micronized fenofibrate. Diabetes Metab Res Rev. 1995; 15: 395–9.

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников.
ООО «Эбботт Лэбораториз», 125171, Москва,
Ленинградское шоссе, д. 16А, стр. 1, бизнес-центр «Метрополис».
Тел.: (495) 258-4280, факс: (495) 258-42-81, www.ru.abbott

