

ИЗДАЕТСЯ С 1961 ГОДА

КАРДИОЛОГИЯ

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ



KARDIOLOGIJA

ОЦЕНКА СРОКОВ И ВОЗМОЖНЫХ
ПРЕДИКТОРОВ РЕСТЕНОЗА ПОСЛЕ
ИМПЛАНТАЦИИ КОРОНАРНЫХ СТЕНТОВ

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ
ТЯЖЕЛЫХ ИЗМЕНЕНИЙ МИТРАЛЬНОГО
КЛАПАНА ПРИ ИШЕМИЧЕСКОЙ
МИТРАЛЬНОЙ РЕГУРГИТАЦИИ

ОЦЕНКА РАСПРОСТРАНЕННОСТИ ХБП
И ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННОГО УСТОЙЧИВОГО
СНИЖЕНИЯ СКФ У ПАЦИЕНТОВ С ФП

ВЛИЯНИЕ ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ
НА ФУНКЦИЮ ЭНДОТЕЛИЯ
И МИКРОЦИРКУЛЯЦИЮ У ПАЦИЕНТОВ
С АДЕНОКАРЦИНОМОЙ ЖЕЛУДКА

ВОПРОСЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ
УПРАВЛЯЕМОЙ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ
ГИПОМЕТРИЕЙ ПРИ ВНЕ-
И ВНУТРИГОСПИТАЛЬНОЙ
ОСТАНОВКЕ СЕРДЦА

РАСТВОРИМЫЙ ST2 – КАК БИОМАРКЕР,
ИНСТРУМЕНТ СТРАТИФИКАЦИИ
РИСКА И ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ
МИШЕНЬ У ПАЦИЕНТОВ С ХСН

ИССЛЕДОВАНИЕ БИОХИМИЧЕСКИХ
ФАКТОРОВ КАЛЬЦИФИКАЦИИ
СТАБИЛЬНЫХ И НЕСТАБИЛЬНЫХ БЛЯШЕК
В КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЯХ ЧЕЛОВЕКА

РАЗРАБОТКА АЛГОРИТМА
ДИАГНОСТИКИ ДОКЛИНИЧЕСКОГО
АТЕРОСКЛЕРОЗА У ПАЦИЕНТОВ ИЗ ГРУППЫ
ВЫСОКОГО РИСКА РАЗВИТИЯ ССЗ

2'2020

Том 60

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 жизнеспасающей терапии пациентов с ХСН¹



Оптимальный результат
на целевой дозе
200 мг 2 р/сутки⁶

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЮПЕРИО®

Перед началом применения ознакомиться 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 дозы 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 получающих ранее терапии ингибиторами АПФ или АРА II, или получающих 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 (сСКФ 60–90 мл/мин/1,73 м²) или умеренной степени тяжести (сСКФ 30–60 мл/мин/1,73 м²) коррекция дозы препарата не требуется. У пациентов с тяжелой степенью нарушения функции почек (сСКФ < 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 к применению у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени (класс С по классификации Чайлд – Пью). •Способ применения: внутрь, независимо от приема пищи. **Противопоказания.** •Повышенная чувствительность к сакубитрилу или к 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 наследственным ангионевротическим отеком применение препарата противопоказано. Пациенты нетрудоспособной расы могут быть более подвержены риску ангионевротического отека. •У пациентов с классификации Чайлд – Пью), билиарный 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. е. 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 отмены иАПФ. Применение иАПФ 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, гипоталамодостеронизм или диета с высоким содержанием калия. •Ангионевротический отек: при развитии ангионевротического отека препарат Юперิโอ следует немедленно отменить и назначить надлежащее лечение и наблюдение пациента до полного и стойкого разрешения всех возникших симптомов. 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. е. они могут быть подвержены повышенному риску развития ангионевротического отека. У пациентов с ангионевротическим отеком на фоне предшествующей терапии иАПФ или АРА II в анамнезе, а также у пациентов с наследственным ангионевротическим отеком применение препарата противопоказано. Пациенты нетрудоспособной 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, головокружение, почечная недостаточность, диарея, гипотензия, повышенная утомляемость, головная боль, обмороч, тошнота, астма, ортостатическая гипотензия, головкружение. Иногда (0,1–1%): ангионевротический отек, постуральная гипотензия. Частота неизвестна – гиперчувствительность (включая кожную сыпь, кожный зуд, ангионевроз). **Взаимодействие.** •Одновременное применение с иАПФ: противопоказано одновременное применение препарата Юперิโอ с алискирен-содержащими препаратами у пациентов с сахарным диабетом или с нарушениями функции почек (сСКФ < 60 мл/мин/1,73 м²) и не рекомендуется 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 с АРА: одновременное применение препарата с алискиреном противопоказано у пациентов с нарушением функции почек (сСКФ < 60 мл/мин/1,73 м²). •Следует соблюдать осторожность при одновременном применении препарата Юперิโอ со статинами, сиклиданами, 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, рифампицином, циклоспорином) или МРР2 (например, ритонавиром). За более подробной информацией о препарате обратиться к инструкции по медицинскому применению препарата Юперิโอ, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг, 100 мг, 200 мг. ООО «Новartis Фарма». **РАРАДИОМ-НГ** – международное рандомизированное двойное слепое сравнительно-управляемое исследование в параллельных группах с активным контролем, медиана наблюдения 27 месяцев, пациенты с ХСН с ФВЛЖ < 40%; n = 8442. ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ЛЖ – левый желудочек, иАПФ – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента. * В качестве иАПФ использовался эналаприл.

1. Клинические рекомендации ОССН – РКД – 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. Altmuehler 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®.

ООО «Новartis Фарма»,
125315, Москва, Ленинградский проспект, дом 72, корпус 3;
тел.: (495) 967 12 70; факс: (495) 967 12 68, www.novartis.ru

КАРДИОЛОГИЯ

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

KARDIOLOGIJA

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

2'2020

Том 60

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.,
Мареев Ю. В., Савина Н. М., Явелов И. С.

ИЗДАТЕЛЬ

ООО «КлиниМед Консалтинг»
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

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

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

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

Отпечатано в ПК ПРИНТЭКС. Дата выхода 18.02.2020. 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.

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Ранние изменения энергетического метаболизма, изоформного состава и уровня фосфорилирования титина при диастолической дисфункции <i>Лакомкин В. А., Абрамов А. А., Студнева И. М., Уланова А. Д., Вихлянцева И. М., Просвирнин А. В., Лукошкова Е. В., Капелько В. И.</i>	4
Сроки возникновения и возможные предикторы коронарного рестеноза <i>Филатова А. Ю., Ромасов И. В., Потехина А. В., Осокина А. К., Ноева Е. А., Арефьева Т. И., Барабанова Е. А., Меркулов Е. В., Самко А. Н., Проваторов С. И.</i>	10
Эхокардиография с контрастным усилением и количественной оценкой перфузии миокарда у больных ишемической болезнью сердца с постинфарктным кардиосклерозом <i>Умнов И. Н., Бобров А. А., Алёхин М. Н.</i>	17
Артериальная гипертензия у лиц трудоспособного возраста: гендерные особенности и взаимосвязь с уровнем образования <i>Максимова Ж. В., Максимов Д. М.</i>	24
Роль остаточных стенозов коронарных артерий в динамике сократительной функции левого желудочка после острого коронарного синдрома <i>Швец Д. А., Поветкин С. В.</i>	33
Распространенность хронической болезни почек поздних стадий у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, госпитализированных в кардиологические отделения <i>Чашкина М. И., Козловская Н. Л., Андреев Д. А., Ананичева Н. А., Быкова А. А., Салпагарова З. К., Сыркин А. Л.</i>	41
Предикторы выраженного фиброза левого предсердия у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий <i>Гизатулина Т. П., Мартынова Л. У., Павлов А. В., Широков Н. Е., Колунин Г. В., Белоногов Д. В., Горбатенко Е. А.</i>	47
Ишемическая митральная недостаточность: алгоритм эхокардиографического обследования, место трехмерной чреспищеводной эхокардиографии <i>Саидова М. А., Андрианова А. М.</i>	54
Анализ эффективности и безопасности антикоагулянтной терапии при неклапанной фибрилляции предсердий у полиморбидных больных <i>Изможерова Н. В., Попов А. А., Бахтин В. М.</i>	61
Нестабильные атеросклеротические бляшки коронарных артерий при стабильной ишемической болезни сердца: 12-месячное наблюдение <i>Кочергин Н. А., Кочергина А. М., Хорлампенко А. А., Ганюков В. И., Шилов А. А., Барбараши О. Л.</i>	69

Разработка алгоритма диагностики доклинического атеросклероза у пациентов из группы высокого риска развития сердечно-сосудистых заболеваний Погосова Н. В., Юферева Ю. М., Качанова Н. П., Метельская В. А., Колтунов И. Е., Воронина В. П., Мазаев А. П., Арутюнов А. А., Выгодин В. А.	75
---	----

Исследование биохимических факторов кальцификации стабильных и нестабильных бляшек в коронарных артериях человека Рагино Ю. И., Кашишанова Е. В., Мурашов И. С., Волков А. М., Кургузов А. В., Садовский Е. В., Маслацов Н. А., Щербакова Л. В., Чернявский А. М., Полонская Я. В.	83
---	----

Влияние полихимиотерапии на функцию эндотелия и микроциркуляцию у больных раком желудка Кириченко Ю. Ю., Ильгисонис И. С., Беленков Ю. Н., Привалова Е. В., Найманн Ю. И., Лямин А. М., Кожевникова М. В., Коробкова Е. О., Хабарова Н. В., Огородников Н. В.	89
--	----

ОБЗОРЫ

Синдром такоцубо. Клинико-патогенетические аспекты. Основы диагностики и лечения Суспицына И. Н., Сукманова И. А.	96
---	----

Управляемая терапевтическая гипотермия при остановке сердца: сложные вопросы и нерешенные проблемы Меркулова И. А., Аветисян Э. А., Тереничева М. А., Певзнер Д. В., Шахнович Р. М.	104
---	-----

Растворимый ST2 – как биомаркер, инструмент стратификации риска и терапевтическая мишень у пациентов с хронической сердечной недостаточностью Камардинов Д. Х., Сонгуров Р. Н., Йошина В. И., Бузиашивили Ю. И.	111
---	-----

Сцинтиграфия миокарда с ¹²³ I-МИБГ в оценке прогноза хронической сердечной недостаточности и эффективности сердечной ресинхронизирующей терапии Завадовский К. В., Мишкина А. И., Лебедев Д. И., Гуля М. О., Варламова Ю. В., Лишманов Ю. Б., Попов С. В.	122
---	-----

Комбинированная антитромботическая терапия у больных со стабильным течением сердечно- сосудистых заболеваний, обусловленных атеросклерозом: какое направление показал COMPASS? Канорский С. Г.	131
--	-----

Патогенетические механизмы развития патологии миокарда у больных со злокачественными новообразованиями: современное состояние проблемы. Обрезан А. Г., Щербакова Н. В.	142
--	-----

МНЕНИЕ ЭКСПЕРТОВ

Практические аспекты диагностики и коррекции калий- и магнийдефицитных состояний. Мнение экспертов Аверин Е. Е., Никитин А. Э., Поздняк А. О., Федорова Е. Л., Жук В. С., Давыдов С. И., Фридман И. Л., Компаниец О. Г., Кирпичникова Н. В., Дударенкова М. Р., Гинзбург М. Л., Эль Шариф М. А., Мартемьянова Е. Г., Созыкин А. В.	155
--	-----

Лакомкин В. А.¹, Абрамов А. А.¹, Студнева И. М.¹, Уланова А. Д.²,
Вихлянцев И. М.^{2,3}, Просвирнин А. В.¹, Лукошкова Е. В.¹, Капелько В. И.¹

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

² «Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН», Пущино, Московская обл., Россия

³ «Пущинский государственный естественно-научный институт», Пущино, Московская обл., Россия

РАННИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО МЕТАБОЛИЗМА, ИЗОФОРМНОГО СОСТАВА И УРОВНЯ ФОСФОРИЛИРОВАНИЯ ТИТИНА ПРИ ДИАСТОЛИЧЕСКОЙ ДИСФУНКЦИИ

Актуальность	Диастолическая дисфункция, возникающая при артериальной гипертензии, ожирении, диабете или терапии доксорубицином, начинает превалировать в структуре всех случаев хронической сердечной недостаточности. Отсутствие эффективной терапии заставляет глубже изучать метаболические процессы в кардиомиоцитах.
Цель	Определение состояния энергетического метаболизма в кардиомиоцитах и изменений в титине – гигантском белке миофибрилл, определяющем их эластические свойства.
Материалы и методы	Моделью исследования послужила кардиомиопатия, возникающая после 4-недельного применения доксорубицина (2 мг/кг еженедельно). Наличие диастолической дисфункции было определено при эхокардиографии и катетеризации с одновременным измерением давления и объема левого желудочка (ЛЖ).
Результаты	Содержание адениннуклеотидов и фосфокреатина в сердце животных, получавших доксорубицин, мало отличалось от нормальных показателей, но содержание лактата было повышено многократно. Установлено увеличение на 50% уровня фосфорилирования титина, что коррелировало ($r=0,94$) с почти двукратным увеличением доли более эластичной N2BA-изоформы этого белка.
Заключение	Для данной формы диастолической дисфункции установлена активация анаэробного обмена и увеличение растяжимости миофибрилл, облегчающее наполнение ЛЖ.
Ключевые слова	Доксорубицин; сердечная недостаточность; энергетический метаболизм; изоформы и фосфорилирование титина; диастолическая дисфункция
Для цитирования	Lakomkin V. L., Abramov A. A., Studneva I. M., Ulanova A. D., Vikhlyantsev I. M., Prosvirnin A. V. et al. Early changes of energy metabolism, isoformic content and level of titin phosphorylation at diastolic dysfunction. <i>Kardiologiya</i> . 2020;60(2):4–9. [Russian: Лакомкин В. А., Абрамов А. А., Студнева И. М., Уланова А. Д., Вихлянцев И. М., Просвирнин А. В. и др. Ранние изменения энергетического метаболизма, изоформного состава и уровня фосфорилирования титина при диастолической дисфункции. <i>Кардиология</i> . 2020;60(2):4–9]
Автор для переписки	Лакомкин Владимир Леонидович. E-mail: v.lakomkin@yandex.ru

В 21 веке когорта больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН) с сохраненной фракцией выброса (ФВ) стала преобладающей в общем числе случаев ХСН [1] в связи с широким распространением артериальной гипертензии, ожирения, диабета. Для этих больных в основном были характерны незначительные изменения минутного объема, нормальный объем левого желудочка (ЛЖ) и нормальная фракция изгнания [2], но замедленное расслабление и повышенное диастолическое давление в ЛЖ. Эти признаки характеризуют диастолическую дисфункцию миокарда.

Исследования метаболизма миокарда в основном относятся к более тяжелым формам ХСН. Известно, что биоэнергетика сердца при ХСН претерпевает значительные изменения – происходит постепенный переход от потребления жирных кислот к аэробному гликолизу. Это переключение при развитии тяжелой стадии ХСН совпа-

дает с увеличением конечного диастолического давления в ЛЖ и декомпенсацией ХСН [1]. При дальнейшем ремоделировании ЛЖ происходит накопление лактата в результате анаэробного гликолиза [2]. Показаны связи между клеточными показателями биоэнергетики (содержанием макроэргических фосфатов, отношением фосфокреатина к аденозинтрифосфату [ФКр/АТФ] в сердце) и классами ХСН по NYHA или индексами систолической и диастолической дисфункции. Считается, что низкое отношение ФКр/АТФ может быть предиктором смертности от сердечно-сосудистых заболеваний [3].

Кардиомиопатия, вызываемая доксорубицином, является адекватной моделью ХСН, поскольку она закономерно возникает и у онкобольных [4, 5]. Показано, что после 4-х еженедельных инъекций доксорубицина примерно у $2/3$ крыс возникает диастолическая, а у $1/3$ – систолическая дисфункция [6]. При увеличении срока преобладающей ста-

новится систолическая дисфункция [7]. Исследование метаболизма энергетического обмена *in vivo* показало, что общее содержание адениннуклеотидов было весьма близко к контрольным показателям, но отношение ФКр/АТФ было достоверно снижено на 37% за счет сниженного уровня фосфокреатина [8]. По той же причине снижено содержание общего креатина. Эти изменения сочетались со значительным увеличением содержания лактата в сердце.

Диастолическая упругость миокарда в физиологическом диапазоне длины саркомеров определяется состоянием титина, самого большого и эластичного белка в поперечно-полосатых мышцах позвоночных [9, 10]. Он связывается в А-зоне саркомеров с миозиновыми (толстыми) нитями. В I-диске саркомера некоторые участки титиновой молекулы могут взаимодействовать с актиновыми (тонкими) нитями, однако большая часть его молекулы в этой зоне проходит свободно, соединяя концы миозиновых нитей с Z-линией. Показано, что титин является каркасом для сборки миозиновых нитей и саркомера; участвует в поддержании высокоупорядоченной саркомерной структуры и, вследствие этого, сократительной функции мышцы; участвует в контроле актин-миозинового взаимодействия [9]. В сердечной мышце титин существует в двух изоформах – более эластичной N2BA (имеющей более длинную растяжимую часть в I-диске саркомера) и более жесткой N2B (имеющей более короткую, более упругую и менее растяжимую часть в I-диске саркомера). Фосфорилирование титина и другие посттрансляционные модификации приводят к изменению его упруго-эластичных свойств [11]. Предполагается, что в комплексе с сигнальными белками титин играет роль сенсора растяжения и напряжения, участвуя в процессах внутриклеточной сигнализации, в частности, в регуляции экспрессии генов мышечных белков и белкового обмена в саркомере [9, 11]. В связи с этим обсуждается роль титина в формировании гипертрофического стимула. Соотношение N2BA/N2B варьирует в сердце млекопитающих: от наименьшего в миокарде мелких животных до наибольшего в миокарде крупных животных и человека [12]. В сердце крысы оно составляет примерно 20/80% [12].

Задача данной работы состояла в измерении содержания макроэргических фосфатов в миокарде крыс с одновременной характеристикой сократительной функции сердца, а также в определении содержания и уровня фосфорилирования изоформ титина после 4-х недель введения доксорубина, когда преобладает диастолическая дисфункция.

Материалы и методы

В работе использованы крысы-самцы линии Wistar весом 250–300 г. Все манипуляции с лабораторными животными производились в соответствии с Международными рекомендациями по проведению биомедицинских исследований с лабораторными животными, с требовани-

ями этического комитета ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ и принципами национального стандарта ГОСТП 53434–2009. Доксорубин (2 мг/кг подкожно) вводили 20 крысам раз в неделю в течение 4-х недель, а 10 крысам – физиологический раствор. Перед началом введения доксорубина и через 4 недели у всех крыс под золепловым наркозом (5 мг/кг) выполняли трансторакальную эхокардиографию (ЭхоКГ) на аппарате фирмы VUJIFILM Visual Sonic модель Vevo 1100. Использовали линейный датчик 24–13 МГц, с максимальной глубиной лоцирования 30 мм. Измеряли диастолические и систолические размеры ЛЖ, на их основе рассчитывали объем в диастоле и систоле, а также фракцию выброса.

Катетеризация ЛЖ через правую сонную артерию была выполнена через 4 недели при помощи стандартного PV-катетера FTH-1912B-8018, усилителя ADV500 (Transonic, Канада) под золепловым наркозом (5 мг/кг). Использовали программное обеспечение этой фирмы, позволявшее рассчитывать более 20 параметров сократительной функции в ходе сердечного цикла. Помимо этих данных, рассчитывали индекс сократимости посредством деления максимальной скорости развития давления на величину давления в момент максимума скорости и индекс расслабления посредством деления максимальной скорости снижения давления на величину развиваемого давления.

Для изучения метаболического состояния сердца у наркотизированных животных, которым была выполнена только ЭхоКГ, делали торакотомию при искусственном дыхании и быстро замораживали сердца *in situ* щипцами Волленбергера, охлажденными в жидком азоте. Замороженную ткань гомогенизировали в холодной 6% HClO₄ (10 мл/г ткани) в гомогенизаторе Ultra-Turrax T-25 (IKA-Labortechnik, Германия). Белки осаждали центрифугированием (центрифуга Sorvall RT1, Thermo Fisher Scientific, США) при 2800×g в течение 10 мин при 4°C. Супернатанты нейтрализовали 5 M K₂CO₃ до pH 7,4. Осадок KClO₄ отделяли центрифугированием в тех же условиях. Безбелковые экстракты хранили при -20°C до определения метаболитов. Сухой вес гомогенизированной ткани определяли после высушивания образцов в течение суток при 110°C. Содержание метаболитов определяли энзиматическими методами [13] и выражали в мкмоль/г сухого веса.

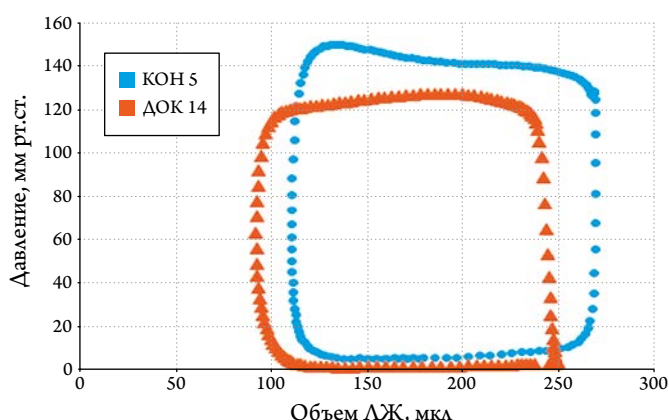
Определение изоформ титина выполняли в замороженных образцах миокарда, взятых после острого опыта. Для электрофоретического разделения высокомолекулярных изоформ титина в присутствии додецилсульфата натрия (ДСН) использовали крупнопористый 2,1–2,3% полиакриламидный гель с содержанием агарозы 0,5–0,6%, приготовленный по методу [14]. Гели, окрашенные Coomassie Brilliant Blue (G-250 и R-250, смешанные в соотношении 1:1), оцифровывали, а затем проводили денситометрическую обработку с помощью компьютерной

Таблица 1. Результаты эхокардиографического исследования сердец крыс через 4 недели применения доксорубицина

Показатель	Контроль	ДОК	ДОК-СД
Число крыс	8	9	7
Вес крыс, г	343±7	330±13	309±19
КДР, мм	6,2±0,3	6,5±0,2	6,9±0,2*
КСР, мм	3,1±0,2	3,4±0,2	3,8±0,2*
КДО, мкл	251±16	274±16	292±11
КСО, мкл	86±11	100±8	147±9** ##
ФВ, %	67±3	64±2	49±1*** ###

* – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$ достоверность различий по сравнению с контролем; ## – $p < 0,01$, ### – $p < 0,001$ достоверность различий по сравнению с ДОК. КДР – конечный диастолический размер ЛЖ, КСР – конечный систолический размер ЛЖ, КДО – конечный диастолический объем ЛЖ, КСО – конечный систолический объем ЛЖ, ФВ – фракция выброса ЛЖ, ДОК – без систолической дисфункции, ДОК-СД – систолическая дисфункция.

Рисунок 1. Соотношение «объем–давление» в ходе сердечного цикла в опыте на крысе из контрольной группы и животных, получавших доксорубицин в течение 4 недель



ЛЖ – левый желудочек сердца, КОН 5 – контрольное животное № 5, ДОК 14 – крыса, получавшая доксорубицин №14.

программы Total Lab v1.11. Содержание титина оценивали по отношению к содержанию тяжелых цепей миозина. Нативный уровень фосфорилирования белка в геле оценивали с помощью флуоресцентного красителя Pro-Q Diamond (Invitrogen) для фосфопротеинов. Белковые полосы, содержащие фосфат, были визуализированы с использованием системы Bio-Rad ChemiDoc Touch Imaging System. Затем гели окрашивали Coomassie Brilliant Blue G-250 и R-250, смешанные в соотношении 1:1, для контрольной оценки содержания белка.

Результаты представлены как среднее значение $\pm$ стандартная ошибка среднего значения ($M \pm SEM$). Для статистической обработки результатов измерений использовали вычислительные алгоритмы, предоставляемые программой GraphPad Prism (версия 8.0.1). Статистический пакет этой программы позволяет эффективно анализировать результаты множественных сравнений, выполняя как дисперсионный (ANOVA) анализ – применяли F-тест и Browne-

Forsythe тест, так и оценку достоверности различий средних величин измеряемых параметров, в том числе и с учетом множественности сравнений. При сравнении параметров по двум группам опытов использовали t-критерий Стьюдента, а для оценки различий по трем (или больше) группам – Tamhane T2 тест. Нормальность распределения значений измерявшихся параметров подтверждена результатами применения тестов Холмогорова–Смирнова и D'Agostino-Pearson.

Результаты

Эхокардиографическое исследование сердец 16 крыс, получавших доксорубицин, показало достоверное увеличение конечного диастолического размера на 8% и значительное увеличение конечного систолического объема – на 40%. Соответственно ФВ ЛЖ была снижена на 15%. Данная группа была неоднородной и по величине ФВ ЛЖ была разделена на две подгруппы – с нормальной ($n=9$) и сниженной ($n=7$) ФВ. В подгруппе с нормальной ФВ все параметры были близки к контрольным (табл. 1), а в подгруппе со сниженной ФВ было заметное увеличение конечного диастолического и конечного систолического размера. Эта подгруппа отличалась увеличением конечного систолического объема на 71%, что естественно отразилось на ФВ, она была снижена на 27%. Таким образом, эта подгруппа может рассматриваться, как животные с систолической дисфункцией ЛЖ.

Катетеризация ЛЖ показала, что параметры насосной функции – минутный объем, ударная работа, а также показатели сократимости в группе доксорубицина весьма близки к контрольным значениям. Единственным статистически значимым различием оказалось снижение индекса расслабления на 19% (табл. 2). Также следует отметить явное, хотя и статистически недостоверное, повышение диастолического давления. Эти признаки характерны для диастолической дисфункции. Кривые для петли «давление–объем» в типичных опытах представлены на рисунке 1. Петля для сердца из группы доксорубицина отражает меньшее развиваемое давление и сдвиг петли влево.

Измерение содержания метаболитов показало, что энергетическое состояние сердец крыс, получавших доксорубицин, весьма близко к таковому у контрольных животных (табл. 3). Отмечена тенденция к повышению уровня адениннуклеотидов и свободного креатина. Единственным статистически значимым отличием было более чем 5-кратное повышение содержания лактата в сердцах животных доксорубициновой группы. ЭхоКГ, выполненная у этих крыс перед замораживанием сердца, показала, что ФВ ЛЖ практически не отличалась от контрольных величин – $57 \pm 4\%$ и $69 \pm 4\%$ соответственно.

Содержание податливой изоформы титина N2BA к упругой изоформе N2B в контрольных опытах составляло 14/86%. В опытах на доксорубициновых крысах оно бы-

ло изменено в сторону преобладания податливой N2BA-изоформы; ее содержание составило $26 \pm 2\%$ (рис. 2).

Содержание самого титина было снижено незначительно, но содержание его протеолитических фрагментов (T2) увеличилось на 36%, что свидетельствует о более интенсивном метаболизме этого белка. Общий уровень фосфорилирования титина был увеличен на $50 \pm 16\%$ по сравнению с контролем. Степень фосфорилирования титина прямо коррелировала ($r=0,94$) с содержанием податливой изоформы титина N2BA и обратно – с содержанием упругой изоформы N2B.

Обсуждение

Через 4 недели применения доксорубина большинство крыс, как показали данные ЭхоКГ и катетеризации, имели диастолическую дисфункцию ЛЖ. Это совпадает с нашими прежними результатами, преобладание систолической дисфункции наступает в более поздние сроки [6, 7]. Диастолическая дисфункция имела характерные признаки – замедленное расслабление и повышенное давление в ЛЖ как в начале, так и в конце диастолы. Систолическая дисфункция характеризовалась увеличением размеров ЛЖ, но при относительно мало измененном диастолическом объеме. Эти данные позволяют предполагать ремоделирование камеры ЛЖ.

Состояние энергетического метаболизма при диастолической дисфункции ЛЖ в общем было близко к контрольным значениям. Ранее при изучении миокарда с систолической дисфункцией были обнаружены заметные изменения в системе фосфокреатин-креатин [8]. В данной работе при диастолической дисфункции эти показатели мало изменялись, но как и при систолической дисфункции, было значительно увеличено содержание лактата, причем в гораздо большей степени, чем при систолической дисфункции. Этот факт указывает на нарушения окислительного фосфорилирования и активацию анаэробного гликолиза.

Соотношение изоформ титина N2BA/N2B в наших опытах на контрольных крысах составляло 14/86% и было близко к величине в другой работе на крысах – 20/80% [12]. В миокарде крыс с доксорубиновой кардиомиопатией содержание более эластичной изоформы титина N2BA было повышено почти в 2 раза, что позволяет предполагать снижение диастолической упругости миокарда. Наряду с этим было отмечено значительное увеличение фосфорилирования титина (на 50%). Известно, что упруго-эластичные свойства титиновых молекул регулируются не только за счет изменения их длины в I-зоне саркомера, но и с помощью посттрансляционных модификаций [15]. Жесткость титиновых молекул может индуцироваться окислительным стрессом, возникающим при инфаркте миокарда, ожирении или сахарном диабете, что ухудшает диастолическую функцию ЛЖ. Это связано с образованием дисульфидных связей в N2B-последовательности титина, что приводит

Таблица 2. Гемодинамика сердца крыс с диастолической дисфункцией (ДОК-ДД) через 4 недели применения доксорубина

Показатель	Контроль	ДОК-ДД
Число крыс	6	7
Частота сокращений сердца, уд/мин	384 ± 20	375 ± 17
Ударная работа, мм рт. ст. $\times$ мл/мин	$22,5 \pm 2,0$	$19,8 \pm 2,5$
Скорость выброса, мл/с	$5,0 \pm 0,7$	$4,5 \pm 0,4$
Объем ЛЖ в конце диастолы, мл	$0,31 \pm 0,03$	$0,31 \pm 0,03$
Объем ЛЖ в конце систолы, мл	$0,11 \pm 0,01$	$0,12 \pm 0,03$
Фракция выброса, %	61 ± 2	58 ± 4
Давление в ЛЖ в конце диастолы, мм рт. ст.	$2,8 \pm 0,6$	$5,6 \pm 1,8$
Минимальное давление в ЛЖ, мм рт. ст.	$1,0 \pm 1,2$	$2,2 \pm 1,8$
Максимальное давление в ЛЖ, мм рт. ст.	133 ± 5	128 ± 5
dP/dt max, мм рт. ст./с	$13\ 130 \pm 2\ 546$	$12\ 090 \pm 1\ 203$
dP/dt min, мм рт. ст./с	$10\ 940 \pm 2\ 476$	$8\ 480 \pm 956$
Ea, упругость сосудов, мм рт. ст./мл	$0,76 \pm 0,13$	$0,77 \pm 0,05$
Индекс сократимости, с ⁻¹	137 ± 9	130 ± 9
Индекс расслабления, с ⁻¹	83 ± 2	$67 \pm 6^*$
Константа времени расслабления, мс	$9,9 \pm 0,8$	$12,4 \pm 1,5$

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

Таблица 3. Энергетические метаболиты у крыс, получавших доксорубин 4 недели (исследование in situ)

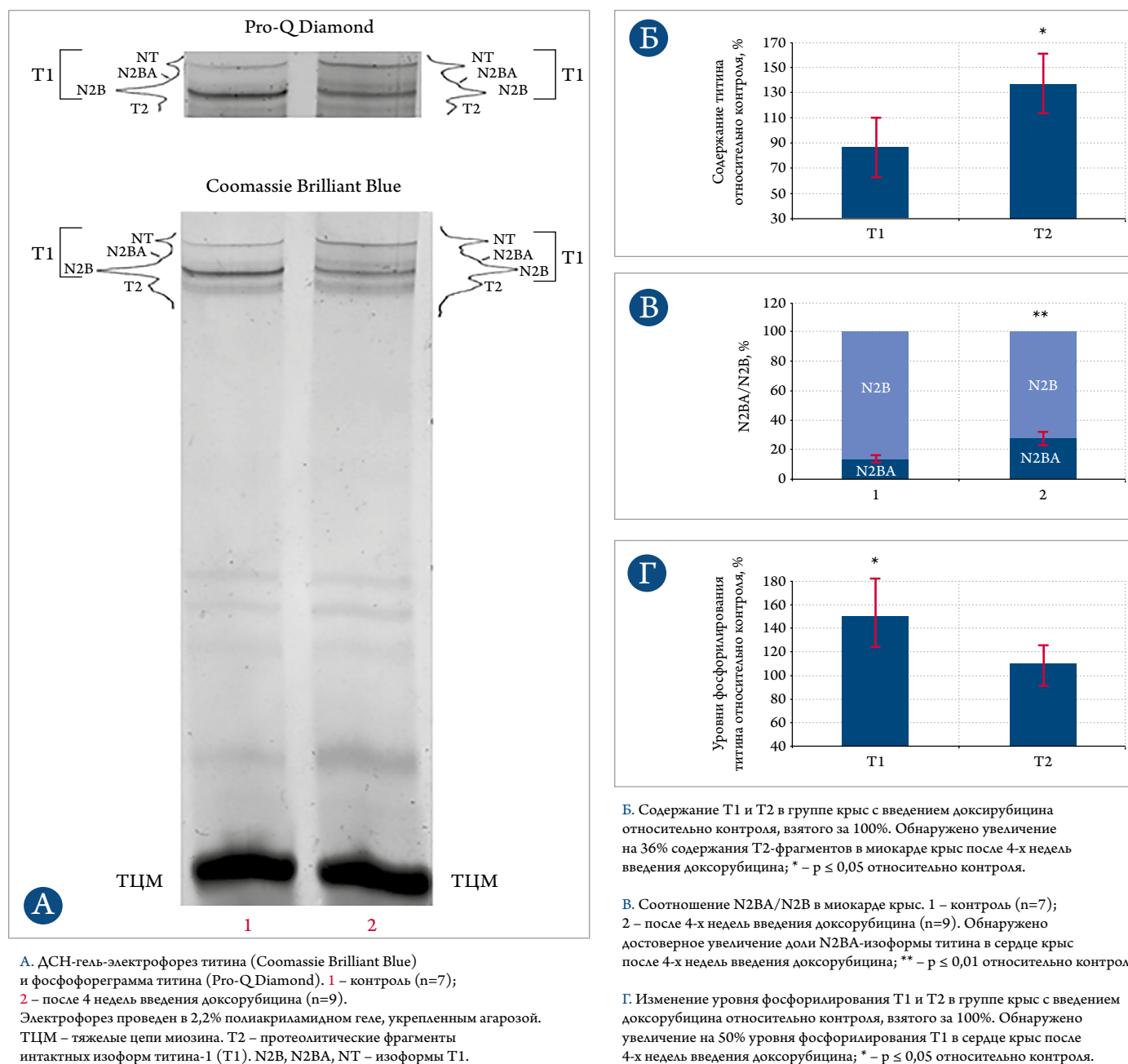
Показатель	Контроль	ДОК	% от контроля
Число крыс	7	6	–
АТФ	$14,6 \pm 0,8$	$16,8 \pm 2,7$	115
АДФ	$5,7 \pm 0,2$	$7,1 \pm 0,8$	125
АМФ	$1,3 \pm 0,2$	$1,8 \pm 0,3$	144
ΣАН	$21,6 \pm 0,9$	$25,8 \pm 3,4$	120
ЭЗ	$0,81 \pm 0,01$	$0,78 \pm 0,02$	97
ФКр	$27,2 \pm 1,6$	$25,8 \pm 4,4$	95
Кр	$39,2 \pm 1,6$	$47,5 \pm 5,7$	121
ΣКр	$66,4 \pm 3,2$	$73,3 \pm 8,6$	110
ФКр/АТФ	$1,87 \pm 0,08$	$1,58 \pm 0,17$	85
Лактат	$3,6 \pm 0,8$	$20,0 \pm 4,6^*$	552

* – $p < 0,05$ достоверность различий по сравнению с 4-недельным контролем. Содержание метаболитов выражено в мкмоль/г сухого веса ткани.

ΣАН – сумма адениннуклеотидов, ЭЗ – энергетический заряд (АТФ+0,5АДФ/ΣАН), ФКр – фосфокреатин, Кр – креатин свободный, ΣКр – общий креатин, АМФ – аденозинмонофосфат, АДФ – аденозиндифосфат, АТФ – аденозинтрифосфат.

к увеличению жесткости его молекулы. Повышенная жесткость титина может компенсироваться за счет обратимого S-глутатионилирования цистеинов в развернутых (за счет увеличения нагрузки на саркомер) Ig-доменах. Показано, что фосфорилирование N2B-участка циклический гуанозинмонофосфат (цГМФ) – зависимой или циклический аденозинмонофосфат (цАМФ) – зависимой протеинкиназа-

Рисунок 2. Содержание и уровни фосфорилирования титина



ми уменьшает жесткость титиновой молекулы, в то время как фосфорилирование PEVK-последовательности (обогатенной остатками пролина, глутаминовой кислоты, валина и лизина) цАМФ-зависимой протеинкиназой увеличивает ее жесткость [15].

В нашем исследовании обнаружено увеличение на 50% общего уровня фосфорилирования титина, что не позволяет определить, какие именно части молекулы титина подверглись фосфорилированию. Однако сильная корреляция ($r=0,94$) между степенью фосфорилирования титина и уменьшением доли его упругой N2B-изоформы позволяет предполагать, что фосфорилирование направлено на снижение жесткости молекул титина.

Эти результаты получены впервые. Они показывают, что при диастолической дисфункции происходит замедление

расслабления, сочетающееся с повышением диастолического давления, мобилизацией анаэробного гликолиза и увеличением растяжимости титина.

Анализ известных данных о соотношении N2BA/N2B при различных видах кардиомиопатии показывает широкую вариабельность при разных моделях патологии. Повышенное соотношение N2BA/2B характерно для дилатационной кардиомиопатии, хронической ишемической кардиомиопатии и ХСН со сниженной ФВ [16], а пониженное – при концентрической кардиомиопатии или артериальной гипертензии [17]. Эти данные показывают, что в ситуациях, когда требуется мобилизация растяжения, соотношение сдвигается в сторону N2BA, а когда требуется усиление сокращений, преобладает увеличение изоформы N2B. Это соотношение может изменяться противоположным образом в динамике

ХСН, вызванной постоянной электростимуляцией с высокой частотой – через 2 недели оно повышалось [18], способствуя улучшению наполнения ЛЖ, но через 4 недели снижалось [19], что благоприятствует развитию силы.

Заключение

Таким образом, титин становится перспективной молекулярной мишенью для терапевтических вмешательств с целью улучшения растяжимости саркомеров и тем самым – улучшения наполнения ЛЖ.

Выводы

- 1) Введение доксорубина крысам в течение 4-х недель в большинстве опытов вызывало диастолическую дисфункцию, диагностированную при катетеризации ЛЖ.
- 2) В этой группе содержание адениннуклеотидов и фосфокреатина в миокарде мало отличалось от нормаль-

ных показателей, но содержание лактата было повышено многократно.

- 3) Соотношение эластичной N2BA-изоформы титина к более жесткой форме N2B, составлявшее в контрольных опытах 14/86%, изменилось до 26/74% при диастолической дисфункции.
- 4) Повышенное на 50% фосфорилирование титина прямо коррелировало ($r=0,94$) с увеличением N2BA-изоформы и уменьшением N2B-изоформы.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФИ № 18-015-00271.

Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов.

Статья поступила 26.03.19

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ageev F. T. Diastolic heart failure: 10 years of knowledge. Russian Heart Failure Journal. 2010;11 (1):69–76. [Russian: Агеев Ф. Т. Диастолическая сердечная недостаточность: 10 лет знакомства. Журнал Сердечная Недостаточность. 2010;11(1):69-76]
2. Van Heerebeek L, Borbély A, Niessen HWM, Bronzwaer JGF, van der Velden J, Stienen GJM et al. Myocardial Structure and Function Differ in Systolic and Diastolic Heart Failure. Circulation. 2006;113(16):1966–73. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.587519
3. Gladden JD, Linke WA, Redfield MM. Heart failure with preserved ejection fraction. Pflügers Archiv - European Journal of Physiology. 2014;466(6):1037–53. DOI: 10.1007/s00424-014-1480-8
4. Yeh ETH, Tong AT, Lenihan DJ, Yusuf SW, Swafford J, Champion C et al. Cardiovascular Complications of Cancer Therapy: Diagnosis, Pathogenesis, and Management. Circulation. 2004;109(25):3122–31. DOI: 10.1161/01.CIR.0000133187.74800.B9
5. Mitry MA, Edwards JG. Doxorubicin induced heart failure: Phenotype and molecular mechanisms. IJC Heart & Vasculture. 2016; 10:17–24. DOI: 10.1016/j.ijcha.2015.11.004
6. Lakomkin V.L., Abramov A.A., Gramovich V.V., Vyborov O.N., Lukoshkova E.V., Ermishkin V.V. et al. Relationship between diastolic and systolic myocardial dysfunction at doxorubicin cardiomyopathy. Russian Cardiology Bulletin. 2018;13 (2):48–52. [Russian: Лакомкин В. Л., Абрамов А. А., Грамович В. В., Выборов О. Н., Лукошкова Е. В., Ермишкин В. В. и др. Соотношение диастолической и систолической дисфункции миокарда при доксорубициновой кардиомиопатии. Кардиологический вестник. 2018;13(2):48-52]
7. Lakomkin V.L., Abramov A.A., Gramovich V.V., Vyborov O.N., Lukoshkova E.V., Ermishkin V.V. et al. The Time Course of Formation of Systolic Dysfunction of the Heart in Doxorubicin Cardiomyopathy. Kardiologiya. 2017;57 (1):59–64. [Russian: Лакомкин В. Л., Абрамов А. А., Грамович В. В., Выборов О. Н., Лукошкова Е. В., Ермишкин В. В. и др. Динамика формирования систолической дисфункции сердца при доксорубициновой кардиомиопатии. Кардиология. 2017;57(1):59-64]
8. Studneva I.M., Lakomkin V.L., Prosvirnin A.V., Abramov A.A., Veselova O.M., Pisarenko O.I. et al. Energy state of myocardium in systolic dysfunction. Russian Cardiology Bulletin. 2018;13(3):31–4. [Russian: Студнева И.М., Лакомкин В.Л., Просвирнин А.В., Абрамов А.А., Веселова О.М., Писаренко О.И. и др. Энергетический статус миокарда при систолической дисфункции. Кардиологический вестник. 2018;13(3):31-4]. DOI: 10.17116/Cardiobulletin20181303131
9. Linke W. Sense and stretchability: The role of titin and titin-associated proteins in myocardial stress-sensing and mechanical dysfunction. Cardiovascular Research. 2008;77(4):637–48. DOI: 10.1016/j.cardiores.2007.03.029
10. Guo W, Sun M. RBM20, a potential target for treatment of cardiomyopathy via titin isoform switching. Biophysical Reviews. 2018;10(1):15–25. DOI: 10.1007/s12551-017-0267-5
11. Yakupova E.L., Vikhlyantsev I.M., Lobanov M.Y., Galzitskaya O.V., Bobylev A. G. Amyloid properties of titin. Biochemistry (Moscow). 2017;82 (13):1675–85. [Russian: Якупова Э. И., Вихлянцева И. М., Лобанов М. Ю., Галзитская О. В., Бобылев А. Г. Амлоидные свойства титина. Биохимия. 2017;82(13):1675-85]. DOI: 10.1134/S0006297917130077
12. Neagoe C, Opitz CA, Makarenko I, Linke WA. Gigantic variety: expression patterns of titin isoforms in striated muscles and consequences for myofibrillar passive stiffness. Journal of Muscle Research and Cell Motility. 2003;24(2–3):175–89. DOI: 10.1023/A:1026053530766
13. Bergmeyer HU, Gawehn K. Methods of enzymatic analysis. Volume 2. – Weinheim; New York: Verlag Chemie ; Academic Press;1974. – 2127–2131 p. ISBN 978-0-323-16137-4
14. Vikhlyantsev IM, Podlubnaya ZA. Nuances of electrophoresis study of titin/connectin. Biophysical Reviews. 2017;9(3):189–99. DOI: 10.1007/s12551-017-0266-6
15. Hamdani N, Herwig M, Linke WA. Tampering with springs: phosphorylation of titin affecting the mechanical function of cardiomyocytes. Biophysical Reviews. 2017;9(3):225–37. DOI: 10.1007/s12551-017-0263-9
16. Makarenko I, Opitz CA, Leake MC, Neagoe C, Kulke M, Gwathmey JK et al. Passive Stiffness Changes Caused by Upregulation of Compliant Titin Isoforms in Human Dilated Cardiomyopathy Hearts. Circulation Research. 2004;95(7):708–16. DOI: 10.1161/01.RES.0000143901.37063.2f
17. Hamdani N, Bishu KG, von Frieling-Salewsky M, Redfield MM, Linke WA. Deranged myofilament phosphorylation and function in experimental heart failure with preserved ejection fraction. Cardiovascular Research. 2013;97(3):464–71. DOI: 10.1093/cvr/cvs353
18. Bell SP, Nyland L, Tischler MD, McNabb M, Granzier H, LeWinter MM. Alterations in the Determinants of Diastolic Suction During Pacing Tachycardia. Circulation Research. 2000;87(3):235–40. DOI: 10.1161/01.RES.87.3.235
19. Wu Y, Bell SP, Trombitas K, Witt CC, Labeit S, LeWinter MM et al. Changes in Titin Isoform Expression in Pacing-Induced Cardiac Failure Give Rise to Increased Passive Muscle Stiffness. Circulation. 2002;106(11):1384–9. DOI: 10.1161/01.CIR.0000029804.61510.02

Филатова А. Ю.¹, Ромасов И. В.¹, Потехина А. В.¹, Осокина А. К.¹, Ноева Е. А.¹,
Арефьева Т. И.¹, Барабанова Е. А.², Меркулов Е. В.¹, Самко А. Н.¹, Проваторов С. И.¹

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

² ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

СРОКИ ВОЗНИКНОВЕНИЯ И ВОЗМОЖНЫЕ ПРЕДИКТОРЫ КОРОНАРНОГО РЕСТЕНОЗА

Цель исследования	Оценка сроков и возможных предикторов рестеноза после имплантации коронарных стентов I и II поколения, а также голометаллических стентов (ГМС), у пациентов со стабильной формой ишемической болезни сердца после планового стентирования коронарных артерий.
Материал и методы	В период с 2010 по 2014 гг. у 3 732 (2897 мужчин, в возрасте 60 [53; 68] лет) пациентов со стабильной стенокардией напряжения I–III функционального класса было выполнено коронарное стентирование. С 2014 по 2017 гг. повторно обратились 1487 (1173 мужчин и 314 женщин) пациентов. Повторная коронарография (КГ) была выполнена у 699 пациентов.
Результаты	Импантировано 644 стента I поколения, 5321 стент II поколения, 473 ГМС. Повторному контрастированию при контрольной КГ было подвергнуто 193 стента I поколения, 899 стентов II поколения и 77 ГМС. Рестеноз (стеноз 50% и более в ранее стентированном сегменте) выявлен в 28 (14% от ангиографического контроля) покрытых стентах I поколения, в 94 (10%) стентах II поколения и 21 (27%) ГМС. У пациентов с рестенозом ГМС повторное обращение было значительно раньше, чем у пациентов с рестенозами покрытых стентов I и II поколений (11 [6; 27] мес против 32 [11; 48]) мес и 24 [12; 42] мес соответственно; $p < 0,05$). Концентрация высокочувствительного С-реактивного белка (вч-СРБ) исходно и при повторном обращении была выше у пациентов с рестенозом (2,2 [1,2; 5,0] мг/л против 2,1 [1,0; 4,6] мг/л соответственно; $p > 0,05$) по сравнению с пациентами без рестеноза (2,0 [0,9; 4,2] мг/л против 1,9 [0,7; 3,5] мг/л соответственно; $p > 0,05$). Концентрация вч-СРБ ≥ 2 мг/л в крови при повторном обращении пациента по данным ROC-анализа явилась прогностическим фактором в выявлении рестеноза в стентах с диаметром < 3 мм и длиной > 25 мм – AUC 0,67 (95% доверительный интервал – ДИ 0,51–0,84), $p < 0,05$, отношение шансов 3,7 (95% ДИ 1,1–12,1), $p < 0,05$. При анализе выживаемости тип стента статистически значимо влиял на время до развития рестеноза ($p < 0,0005$).
Заключение	Сроки от коронарного стентирования до повторного обращения пациентов с проявлением рестеноза после имплантации покрытых стентов I и II поколения сопоставимы; медиана времени повторного обращения пациентов с проявлением рестеноза для стентов I поколения приходится на 2–3-й год после коронарного стентирования. Концентрация вч-СРБ ≥ 2 мг/л при повторном обращении является прогностическим фактором в развитии рестеноза стентов диаметром < 3 мм и длиной > 25 мм.
Ключевые слова	Коронарное стентирование; атеросклероз; рестеноз; высокочувствительный С-реактивный белок
Для цитирования	Filatova A. Yu., Romasov I. V., Potekhina A. V., Osokina A. K., Noeva E. A., Arefieva T. I., Barabanova E. A., Merkulov E. V., Samko A. N., Provatorov S. I. The Incidence and Possible Predictors of Coronary Restenosis. Kardiologiya. 2020;60(2):10–16. [Russian: Филатова А. Ю., Ромасов И. В., Потехина А. В., Осокина А. К., Ноева Е. А., Арефьева Т. И., Барабанова Е. А., Меркулов Е. В., Самко А. Н., Проваторов С. И. Сроки возникновения и возможные предикторы коронарного рестеноза. Кардиология. 2020;60(2):10–16]
Автор для переписки	Филатова Анастасия Юрьевна. E-mail: anastasia.m088@yandex.ru

Внедрение в клиническую практику коронарных стентов произвело революцию в лечении больных ишемической болезнью сердца (ИБС) и позволило значительно улучшить их качество жизни. Однако сопряженное с вмешательством повреждение стенки артерии и последующая пролиферация неоинтимы приводят к раннему рестенозу стентированного участка артерии. Голометаллические стенты (ГМС) разрабатывались для борьбы с периперационными окклюзиями коронарных арте-

рий, вызываемыми диссекцией сосуда в зоне вмешательства при баллонной ангиопластике [1]. Имплантация ГМС, представляющих собой металлический каркас, была сопряжена с повышенной тромбогенностью и вероятностью рестеноза ранее стентированного сегмента. Нанесение на стент лекарственного покрытия подавляет избыточную пролиферацию неоинтимы и снижает вероятность рестеноза по сравнению с таковыми при использовании непокрытых (голометаллических) стентов [2–4].

Стенты с антипролиферативным покрытием I поколения при сравнении с ГМС снижали вероятность повторной реваскуляризации целевого сосуда и целевого поражения, а также частоту развития тяжелых сердечно-сосудистых осложнений [5, 6]. Однако стенты I поколения обозначили проблему очень поздних тромбозов. Стенты II поколения демонстрируют лучший профиль безопасности и эффективности по сравнению со стентами I поколения за счет оптимизации структуры балок стента, улучшенного биосовместимого покрытия и уменьшения дозы антипролиферативного вещества [7].

Данные о частоте рестеноза во многих исследованиях значительно различаются в зависимости от выбранной популяции, сроков и метода контроля. Первые публикации, посвященные сравнению частоты рестенозов в стентах I и II поколения, не выявили различий между поколениями стентов. В дальнейших исследованиях, включивших большее число пациентов и располагавших более длительным периодом наблюдения, стала отмечаться тенденция к меньшей частоте выявления рестеноза в стентах II поколения. В настоящее время стенты I поколения не используются, однако значительное число больных, перенесших коронарное стентирование с использованием ГМС и стентов I поколения, диктует необходимость продолжения исследований прогностической направленности. Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов от 2018 г. [8], от использования ГМС в настоящее время рекомендовано отказаться у всех категорий больных. Доля имплантированных стентов без лекарственного покрытия за 2018 г. в России составила 42,4% [9].

Цель исследования – оценить сроки и возможные предикторы рестеноза после имплантации коронарных стентов I и II поколения, а также ГМС, у пациентов со стабильной формой ИБС. Исследование проводилось в одном из крупнейших федеральных центров с большим объемом ежегодно выполняемых вмешательств.

Материал и методы

В исследование были включены 3 732 пациента – 2 897 мужчин и 835 женщин, в возрасте 60 [53; 68] лет с верифицированной ИБС (стабильная стенокардия I–III функционального класса), перенесшие стентирование коронарных артерий (с имплантацией стентов, содержащих паклитаксел, сиро-, эверо- или зотаролимус) в 2010–2014 гг. в ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ.

В исследование не включали пациентов с острым инфарктом миокарда, острым нарушением мозгового кровообращения, хирургическими или эндоваскулярными вмешательствами в предшествующие 6 мес, злокачественными новообразованиями, тяжелой почечной или печеночной недостаточностью, с воспалительными заболе-

ваниями, сахарным диабетом в стадии декомпенсации, а также пациентов, принимавших иммуноотропные препараты. Каждому пациенту в периоперационном периоде и в дальнейшем назначали ацетилсалициловую кислоту в дозе 75–100 мг/сут, клопидогрел 75 мг/сут, статины, исходя из уровня холестерина (ХС) липопротеидов низкой плотности (ЛНП) в соответствии с действующими рекомендациями, а также бета-адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или сартаны, нитраты по показаниям.

Исследование было выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ кардиологии».

Всем пациентам проводили стандартное клинико-инструментальное обследование, включавшее сбор анамнеза, методы физического обследования, общий и биохимический анализы крови, электрокардиографию, эхокардиографию, тест с физической нагрузкой на ишемию миокарда, коронарографию (КГ). Последнюю проводили лучевым доступом с контрастированием левой коронарной артерии не менее чем в 4 проекциях, правой коронарной артерии (ПКА) не менее чем в 2 ортогональных проекциях. Рестеноз определяли как сужения 50% или более в стентированном участке, прогрессирование коронарного атеросклероза – при формировании нового стеноза более 50% в ранее интактном участке либо при увеличении выраженности имевшегося ранее >30% стеноза на 20% и более. Содержание в крови высокочувствительного С-реактивного белка (вч-СРБ) определяли латексным иммунохимическим методом на приборе ARCHITECT c8000. Все измерения осуществляли при включении в исследование перед проведением эндоваскулярного вмешательства.

С 2014 по 2017 г. повторно обратились 1487 (1173 мужчин и 314 женщин) пациентов. Причиной повторных обращений были рецидив стенокардии напряжения или другие проявления ишемии миокарда. У 788 из них в ходе исследования наличие ишемии миокарда не было подтверждено, и повторная КГ не выполнялась. Повторная КГ была выполнена у 699 пациентов.

Статистический анализ. Данные представлены как медиана [25-й процентиль; 75-й процентиль] ввиду несоответствия их параметрам нормального распределения. Для представления ангиографических характеристик применяли среднее ± стандартное отклонение (табл. 1). Для оценки множественных межгрупповых сравнений использовали критерий Краскела–Уоллиса. Для сопоставления групп по качественным признакам (пол, распространенность артериальной гипертензии, сахарного диабета) использовали двусторонний критерий Фишера и хи-квадрат. Оценку выживаемости проводили по мето-

Таблица 1. Ангиографическая характеристика пациентов, включенных в исследование (n=3 732)

Показатель	Значение
Число пораженных магистральных коронарных артерий	
Однососудистое поражение, абс. (%)	1237 (33)
Двухсосудистое поражение, абс. (%)	1369 (37)
Поражение ствола левой коронарной артерии	204 (5)
Среднее число пораженных сосудов у 1 пациента	2,0±0,89
Среднее число имплантированных стентов у 1 пациента	1,7±0,94
Среднее число установленных стентов в пораженной артерии	1,3±0,67
Средний диаметр имплантированных стентов у 1 пациента, мм	3,11±0,54
Средняя длина имплантированных стентов у 1 пациента, мм	24,81±8,45
Характеристика имплантированных стентов, абс. (%)	
Стенты I поколения	644 (10)
Стенты II поколения	5321 (83)
ГМС	473 (7)

Данные представлены в виде абсолютного числа больных (%) или $M \pm \sigma$. ГМС – голометаллический стент.

ду Каплана–Майера. В работе применяли пакет статистических программ Excel, IBM SPSS Statistics 20.0. (США) и Statistica 9,0. ROC-анализ выполняли с использованием программного обеспечения PRISM. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Ангиографическая характеристика пациентов приведена в табл. 1.

Повторная КГ была выполнена у 699 пациентов. Повторному контрастированию при контрольной КГ было подвергнуто 193 стента I поколения, 899 стентов II поколения и 77 ГМС. Рестеноз ранее стентированного сегмента был выявлен в 28 стентах I поколения (14% от ангиографического контроля), 93 стентах II поколения (10% от ангиографического контроля) и 21 ГМС (27% от ангиографического контроля). У 429 пациентов была выполнена повторная реваскуляризация.

В табл. 2 приведена сравнительная клинико-лабораторная характеристика пациентов с различными типами имплантированных стентов. Содержание в крови основ-

Таблица 2. Сравнительная клинико-лабораторная характеристика пациентов с различными типами имплантированных стентов (n=699)

Показатель	Стенты с лекарственным покрытием (n=629)	ГМС (n=42)	Стенты с лекарственным покрытием + ГМС (n=28)	P
Возраст, годы				
• на момент первичного обращения	60 [54; 68]	58 [50; 63]	64 [56; 72]	<0,05
• на момент повторного обращения	63 [56; 70]	59 [51; 64]	66 [57; 75]	<0,05
ИМТ, кг/м²				
• на момент первичного обращения	29 [26; 32]	32 [28; 36]	27 [23; 30]	>0,05
• на момент повторного обращения	29 [27; 33]	33 [27; 35]	25 [24; 28]	<0,05
Артериальная гипертензия, n (%)	532 (84)	37 (80)	27 (84)	>0,05
СД, абс. число (%)	116 (18)	10 (22)	3 (9)	>0,05
Время повторного обращения, мес	20 [12; 37]	18 [9; 30]	19 [12; 36]	>0,05
Общий ХС, ммоль/л				
• исходно	4,7 [4,0; 5,8]	5,8 [4,9; 6,5]	4,9 [3,9; 5,7]	<0,05
• повторно	4,4 [3,7; 5,1]	4,2 [3,5; 5,2]	4,8 [3,6; 6,2]	>0,05
Триглицериды, ммоль/л				
• исходно	1,6 [1,2; 2,2]	1,7 [1,1; 2,7]	1,1 [0,8; 1,8]	<0,05
• повторно	1,5 [1,1; 2,0]	1,4 [1,1; 2,1]	1,2 [0,9; 1,9]	>0,05
ХС ЛНП, ммоль/л				
• исходно	2,8 [2,2; 3,8]	3,5 [2,5; 3,8]	2,9 [2,3; 3,6]	>0,05
• повторно	2,5 [2,0; 3,1]	2,3 [1,9; 3,1]	3,1 [2,3; 4,2]	>0,05
ХС ЛВП, ммоль/л				
• исходно	1,0 [0,9; 1,2]	0,9 [0,8; 1,2]	1,1 [1,1; 1,3]	>0,05
• повторно	1,1 [0,9; 1,3]	0,9 [0,8; 1,3]	1,2 [1,1; 1,4]	>0,05
Вч-СРБ, мг/л				
• исходно	2,2 [1,1; 4,6]	3,3 [1,7; 7,3]	1,2 [0,6; 3,6]	>0,05
• повторно	1,5 [0,8; 3,4]	1,9 [0,7; 6,4]	1,6 [0,2; 2,0]	>0,05

Данные представлены как медиана и интерквартильный размах. Представлен уровень значимости при сравнении данных в трех группах. ГМС – голометаллический стент; ИМТ – индекс массы тела; СД – сахарный диабет; ХС – холестерин; ЛНП – липопротеиды низкой плотности; ЛВП – липопротеиды высокой плотности; вч-СРБ – высокочувствительный С-реактивный белок.

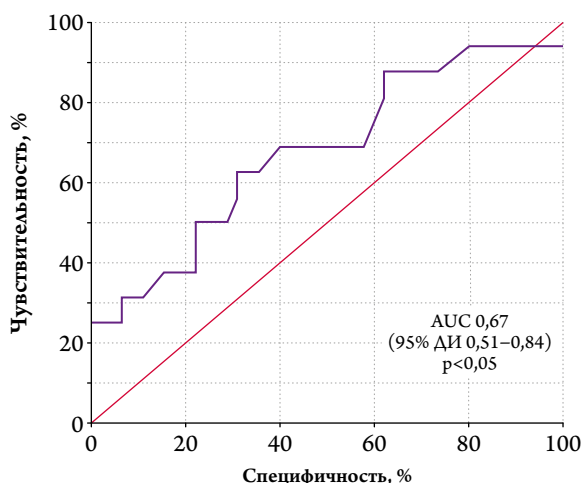
ных показателей приведено для первичного и повторного обращений.

Группы статистически значимо различались по возрасту и содержанию общего ХС и триглицеридов в крови на момент первичного обращения, по возрасту и индексу массы тела на момент повторного обращения. По наличию традиционных факторов риска, времени повторного обращения после стентирования, другим лабораторным показателям группы пациентов не различались.

Сроки повторного обращения пациентов и лабораторные показатели

У пациентов с рестенозом ГМС повторное обращение отмечено значительно раньше, чем у пациентов с рестенозами покрытых стентов I и II поколений (11 [6; 27] мес против 32 [11; 48] мес и 24 [12; 42] мес соответственно; $p < 0,05$). У пациентов с рестенозом ГМС уровень вч-СРБ при повторном обращении был ниже, чем в группе пациентов с рестенозом стентов I и II поколения (1,1 [0,6; 2,0] мг/л против 2,1 [1,0; 4,2] мг/л, $p < 0,05$ и 2,9 [1,3; 5,2] мг/л соответственно). У пациентов с рестенозом стентов II поколения уровень ХС ЛНП к моменту повторного обращения был значительно ниже, чем у пациентов с рестенозом стентов I поколения (2,4 [2,0; 3,1] ммоль/л против 3,3 [2,6; 4,3] ммоль/л соответственно). К моменту повторного обращения в группе пациентов с рестенозами стентов II поколения отмечалось снижение уровня общего ХС. Концентрация ХС ЛНП в крови 1,8 ммоль/л и ниже при повторном обращении отмечалась у 10% пациентов с выявленным рестенозом. По остальным лабораторным показателям и традиционным факторам риска группы больных не различались.

Рисунок 1. ROC-кривая для определения диагностической значимости концентрации высокочувствительного С-реактивного белка в крови в выявлении рестеноза в стентах диаметром < 3 мм и длиной > 25 мм



ДИ – доверительный интервал.

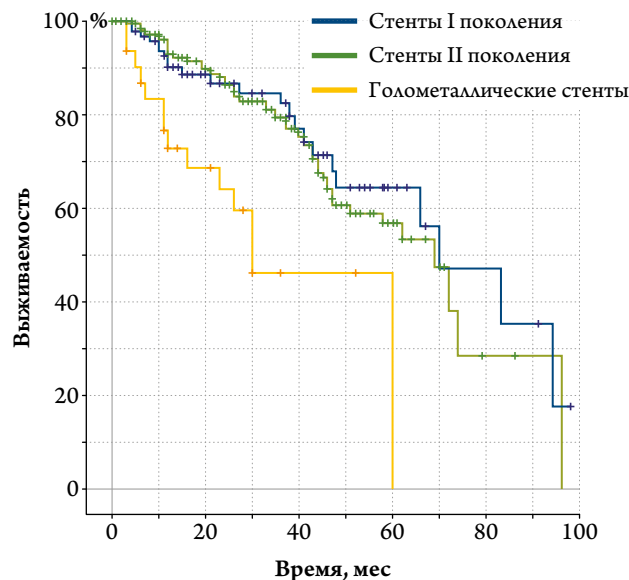
Концентрация вч-СРБ исходно и при повторном обращении была несколько выше у пациентов с рестенозом (2,2 [1,2; 5,0] мг/л против 2,1 [1,0; 4,6] мг/л соответственно, $p > 0,05$), чем у пациентов без рестеноза (2,0 [0,9; 4,2] мг/л против 1,9 [0,7; 3,5] мг/л соответственно, $p > 0,05$). Концентрация вч-СРБ ≥ 2 мг/л в крови при повторном обращении пациента по данным ROC-анализа явилась прогностическим фактором в выявлении рестеноза в стентах диаметром < 3 мм и длиной > 25 мм (AUC 0,67 [95% доверительный интервал (ДИ) 0,51–0,84], $p < 0,05$, отношение шансов 3,7 [95% ДИ 1,1–12,1, $p < 0,05$]), (рис. 1).

Медиана времени до наступления рестеноза для пациентов с имплантированными стентами I поколения составила 60 мес, для пациентов с имплантированными стентами II поколения – 59 мес и для пациентов с имплантированными ГМС – 30 мес (рис. 2). При анализе выживаемости тип стента статистически значимо влиял на время до рестеноза ($p < 0,0005$).

Обсуждение

Стентирование коронарных артерий – один из основных методов лечения больных ИБС. В клиническую практику активно внедряются стенты, постоянно совершенствуются их несущие конструкции, улучшается их биосовместимость. Применение стентов с лекарственным покрытием по сравнению с ГМС позволило существенно снизить частоту рестеноза в стенте за счет ингибирования острых воспалительных реакций (процесс гиперплазии неоинтимы). Однако, несмотря на широкое использование в клинике стентов с лекарственным покрытием, рестеноз в стенте все еще остается актуальной и нерешенной проблемой.

Рисунок 2. Кривая выживаемости для пациентов с имплантированными стентами I поколения, II поколения и голометаллическими стентами



Отдаленные исходы после имплантации коронарных стентов с лекарственным покрытием изучались в большом количестве клинических регистров. Многочисленные исследования и данные регистров описывают лучший профиль эффективности и безопасности, а также краткосрочные и долгосрочные прогнозы после имплантации стентов II поколения, по сравнению со стентами I поколения. По данным 3- [10] и 5-летнего [11] наблюдения, по сравнению со стентами I поколения применение стентов II поколения ассоциировалось с меньшей частотой повторной реваскуляризации целевых поражений. Однако по данным 5-летнего наблюдения [12], группы пациентов со стентированием ствола левой коронарной артерии и имплантированными стентами I и II поколений не различались по частоте повторной реваскуляризации целевого поражения, частоте развития тяжелых сердечно-сосудистых осложнений. По данным 5-летнего наблюдения, необходимость повторной реваскуляризации целевого поражения после имплантации стентов I поколения, содержащих сиролимус, в течение первого года наблюдения была низкой, однако при дальнейшем наблюдении частота повторной реваскуляризации целевого поражения не снижалась [13]. Недавно были опубликованы результаты длительного шведского регистра по коронарной ангиографии и ангиопластике, сравнивавшего частоту рестенозов и тромбозов стентов после имплантации стентов I поколения и ГМС. Через 1 год после коронарного стентирования частота рестеноза и тромбоза стента в стентах I поколения была существенно ниже, чем в ГМС; однако при более длительном периоде наблюдения (средний период более 6 лет) рестеноз и тромбоз стента стали существенно чаще регистрироваться в стентах I поколения [14].

В настоящей работе мы сравнили сроки повторного обращения пациентов с рестенозом различных стентов, которым ранее было выполнено вмешательство в нашем учреждении. Медиана времени до повторного обращения пациентов с рестенозом стентов I поколения приходится на 2–3-й год после вмешательства, в то время как в ранних исследованиях с высокой частотой ангиографического контроля период наблюдения не превышал, как правило, 12 мес [15–17], что согласуется с данными более поздних исследований [10, 13, 14]. Худшие исходы после имплантации стентов I поколения по сравнению со стентами II поколения могут быть обусловлены различиями в составе металлического каркаса, количестве антипролиферативного покрытия и толщине полимера. Основу каркаса стентов I поколения составляют вызывающие выраженную гиперчувствительность сплавы (доля никеля 20%), в то время как стенты II поколения имеют меньшую толщину балок каркаса и в качестве металлической основы содержат кобальт и хром,

гораздо реже вызывающие гиперчувствительность (4 и 7% соответственно) [18, 19]. Толщина полимерного покрытия в стентах II поколения меньше, чем в стентах I поколения [20]. Кроме того, показано, что используемый в стенте полимер может служить антигеном, способствующим хроническому воспалению в сосудистой стенке после имплантации стента с лекарственным покрытием [21]. Первое поколение стентов ассоциировалось с поздней эндотелизацией поверхности стента, более выраженной токсичностью полимера и лекарственного покрытия, что вызывало гиперреактивность [22, 23]. Применяемые в стентах II поколения более современные антипролиферативные вещества и полимеры способствуют лучшей биосовместимости, которая заключается в менее выраженной активности воспалительных реакций, более равномерном выделении антипролиферативного покрытия и лучшей эндотелизации внутренней поверхности стента [24]. Экспериментальные работы описывают высокую степень выраженности сосудистых воспалительных реакций в стентах I поколения, характеризующихся околобалочным воспалением и клеточной инфильтрацией [25, 26]. В работе J. S. Yeh и соавт. [27] сравнивали частоту развития и выраженность воспалительных реакций в стентах I и II поколения и ГМС коронарных артерий свиньи. Средняя толщина неоинтимы в стентах с лекарственным покрытием была значительно меньше, чем в ГМС; пролиферация неоинтимы и частота образования околобалочных гранул были менее выражены в стентах II поколения, чем в стентах I поколения.

Многими авторами рестеноз стентированного сегмента рассматривается как следствие затянувшейся воспалительной реакции в стентированном участке. Показана связь между вероятностью рестеноза и содержанием в крови пациентов различных воспалительных маркеров (вч-СРБ, моноцитарный хемотаксический белок-1, миелопероксидаза, кардиотропин-1, интерлейкин-6, показатели активности тромбоцитов) [28–31]. Согласно результатам исследований [32–34], повышенный уровень вч-СРБ в пред-, пери- и в постпроцедурном периодах является фактором риска рестеноза в стенте. Согласно данным мета-анализа 6 проспективных исследований, включивших 1156 пациентов с ИБС (всего имплантировано 885 стентов, рестеноз внутри стента зарегистрирован в 194 случаях), высокие уровни вч-СРБ ассоциировались с повышенным риском рестеноза в стенте в течение 6–12 мес и определяли худший прогноз пациентов данной категории после коронарного стентирования [35]. В нашем исследовании концентрация вч-СРБ ≥ 2 мг/л при повторном обращении являлась прогностическим фактором рестеноза стентов диаметром < 3 мм и длиной > 25 мм.

Повышенный уровень ХС ЛНП в сыворотке крови является доказанным фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, обусловленных атеросклеротическим процессом, и их последующего прогрессирования [36]. Снижение уровня ХС ЛНП ассоциируется с улучшением прогноза у пациентов после перенесенного коронарного стентирования, однако даже при достижении целевых уровней ХС ЛНП возможные риски сохраняются. Таким образом, агрессивное снижение содержания ХС ЛНП и достижение целевых значений данного показателя недостаточны для полного контроля возможного риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Нам не удалось выделить протективные уровни ХС ЛНП, хотя целевые значения показателя к моменту повторного обращения были достигнуты менее чем у 25% в общей группе наблюдения.

По данным некоторых крупных проспективных рандомизированных исследований, стенты II поколения демонстрировали более низкую частоту тромбозов [37, 38]. По данным одного из мета-анализов рандомизированных контролируемых исследований, была продемонстрирована более низкая частота тромбоза стентов после имплантации стентов II поколения у пациентов с острым инфарктом миокарда по сравнению со стентами I поколения.

Однако статистически значимого преимущества в снижении частоты повторной реваскуляризации целевого поражения не было отмечено [39]. В настоящей работе мы анализировали только плановые повторные обращения в ФГБУ НМИЦ кардиологии, поэтому сопоставление частоты тромбозов стентов с данными других регистров было бы некорректным.

Заключение

Сроки от коронарного стентирования до повторного обращения пациентов с проявлением рестеноза после имплантации покрытых стентов I и II поколения сопоставимы; медиана времени повторного обращения пациентов с проявлением рестеноза для стентов I поколения приходится на 2–3-й год после коронарного стентирования. Концентрация высокочувствительного С-реактивного белка ≥ 2 мг/л при повторном обращении является прогностическим фактором в развитии рестеноза стентов диаметром < 3 мм и длиной > 25 мм.

Конфликт интересов не заявляется.

Статья поступила 14.06.19

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- George CJ, Baim DS, Brinker JA, Fischman DL, Goldberg S, Holubkov R et al. One-Year Follow-Up of The Stent Restenosis (STRESS) Study. *The American Journal of Cardiology*. 1998;81(7):860–5. DOI: 10.1016/S0002-9149(98)00004-6
- Bangalore S, Kumar S, Fusaro M, Amoroso N, Attubato MJ, Feit F et al. Short- and Long-Term Outcomes With Drug-Eluting and Bare-Metal Coronary Stents: A Mixed-Treatment Comparison Analysis of 117 762 Patient-Years of Follow-Up From Randomized Trials. *Circulation*. 2012;125(23):2873–91. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.097014
- Badour SA, Dimitrova KR, Kanei Y, Tranbaugh RF, Hajjar MM, Kabour A et al. First and second generation DESs reduce diabetes adverse effect on mortality and re-intervention in multivessel coronary disease: 9-Year analysis. *Cardiovascular Revascularization Medicine*. 2017;18(4):265–73. DOI: 10.1016/j.carrev.2017.01.012
- Mangione FM, Biering-Sørensen T, Nochioka K, Jatene T, Silvestre OM, Hansen KW et al. Second generation drug-eluting stents versus bare-metal stents for percutaneous coronary intervention of the proximal left anterior descending artery: An analysis of the BASKET-PROVE I and II trials. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. 2018;91(5):867–73. DOI: 10.1002/ccd.27200
- Moses JW, Leon MB, Popma JJ, Fitzgerald PJ, Holmes DR, O'Shaughnessy C et al. Sirolimus-Eluting Stents versus Standard Stents in Patients with Stenosis in a Native Coronary Artery. *New England Journal of Medicine*. 2003;349(14):1315–23. DOI: 10.1056/NEJMoa035071
- Weisz G, Leon MB, Holmes DR, Kereiakes DJ, Popma JJ, Teirstein PS et al. Five-Year Follow-Up After Sirolimus-Eluting Stent Implantation results of the SIRIUS (sirolimus-eluting stent in de novo native coronary lesions) trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;53(17):1488–97. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.01.050
- Kim YH, Her A-Y, Rha S-W, Choi BG, Choi SY, Byun JK et al. Five-year major clinical outcomes between first-generation and second-generation drug-eluting stents in acute myocardial infarction patients underwent percutaneous coronary intervention. *Journal of geriatric cardiology: JGC*. 2018;15(8):523–33. DOI: 10.11909/j.issn.1671-5411.2018.08.006
- Neumann F-J, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *EuroIntervention*. 2019;14(14):1435–534. DOI: 10.4244/EIJY19M01_01
- Alekyan B.G., Grigor'yan A.M., Staferov A.V., Karapetyan N.G. Endovascular diagnostics and treatment in the Russian federation (2018). *Russian Journal of Endovascular Surgery*. 2019;6(2 Special issue):5s–188s. [Russian: Алякян Б.Г., Григорьян А.М., Стаферов А.В., Карапетян Н.Г. Рентгеноваскулярная диагностика и лечение заболеваний сердца и сосудов в Российской Федерации – 2018 г. Эндоваскулярная хирургия. 2019;6(2 Специальный выпуск):5s–188s]
- Rodriguez AE, Santaera O, Larribau M, Sarmiento R, Haiek C, POZO JFD et al. Second vs. first-generation drug-eluting stents in complex lesions subsets: 3 years' follow-up of ERACI IV study. *Minerva Cardioangiologica*. 2016;65(1):81–90. DOI: 10.23736/S0026-4725.16.04252-3
- Qian F, Zhong Y, Hannan EL. Long-term comparative effectiveness of paclitaxel-eluting and everolimus-eluting stents in New York. *International Journal of Cardiology*. 2017;227:490–6. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.10.116
- Zandvoort LJC, Bommel RJ, Masdjedi K, Tovar Forero MN, Lemmert MM, Wilschut J et al. Long-term outcome in patients treated with first-versus second-generation drug-eluting stents for the treatment of unprotected left main coronary artery stenosis. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. 2019;ccd.28387. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1002/ccd.28387
- Kimura T, Morimoto T, Nakagawa Y, Kawai K, Miyazaki S, Muramatsu T et al. Very Late Stent Thrombosis and Late Target Lesion Revascularization After Sirolimus-Eluting Stent Implantation: Five-Year Outcome of the j-Cypher Registry. *Circulation*. 2012;125(4):584–91. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.046599
- Völz S, Angerås O, Odenstedt J, Ioanes D, Haraldsson I, Dworeck C et al. Sustained risk of stent thrombosis and restenosis in first gen-

- eration drug-eluting Stents after One Decade of Follow-up: A Report from the Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry (SCAAR). *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. 2018;92(6):E403–9. DOI: 10.1002/ccd.27655
15. Morice M-C, Serruys PW, Sousa JE, Fajadet J, Ban Hayashi E, Perin M et al. A Randomized Comparison of a Sirolimus-Eluting Stent with a Standard Stent for Coronary Revascularization. *New England Journal of Medicine*. 2002;346(23):1773–80. DOI: 10.1056/NEJMoa012843
16. Dawkins KD, Grube E, Guagliumi G, Banning AP, Zmudka K, Colombo A et al. Clinical Efficacy of Polymer-Based Paclitaxel-Eluting Stents in the Treatment of Complex, Long Coronary Artery Lesions From a Multicenter, Randomized Trial: Support for the Use of Drug-Eluting Stents in Contemporary Clinical Practice. *Circulation*. 2005;112(21):3306–13. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.552190
17. Stone GW, Ellis SG, Cannon L, Mann JT, Greenberg JD, Spriggs D et al. Comparison of a Polymer-Based Paclitaxel-Eluting Stent With a Bare Metal Stent in Patients With Complex Coronary Artery Disease: A Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2005;294(10):1215–23. DOI: 10.1001/jama.294.10.1215
18. Kereiakes DJ, Cox DA, Hermiller JB, Midei MG, Bachinsky WB, Nukta ED et al. Usefulness of a cobalt chromium coronary stent alloy. *The American Journal of Cardiology*. 2003;92(4):463–6. DOI: 10.1016/S0002-9149(03)00669-6
19. Nguyen SH, Dang TP, MacPherson C, Maibach H, Maibach HI. Prevalence of patch test results from 1970 to 2002 in a multi-centre population in North America (NACDG). *Contact Dermatitis*. 2007;58(2):101–6. DOI: 10.1111/j.1600-0536.2007.01281.x
20. Sheiban I. Next-generation drug-eluting stents in coronary artery disease: focus on everolimus-eluting stent (Xience V®). *Vascular Health and Risk Management*. 2008;4(1):31–8. DOI: 10.2147/vhrm.2008.04.01.31
21. Chen JP, Hou D, Pendyala L, Goudevenos JA, Kounis NG. Drug-Eluting Stent Thrombosis: the Kounis hypersensitivity-associated acute coronary syndrome revisited. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2009;2(7):583–93. DOI: 10.1016/j.jcin.2009.04.017
22. Lüscher TF, Steffel J, Eberli FR, Joner M, Nakazawa G, Tanner FC et al. Drug-eluting stent and coronary thrombosis: biological mechanisms and clinical implications. *Circulation*. 2007;115(8):1051–8. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.675934
23. Finn AV, Nakazawa G, Joner M, Kolodgie FD, Mont EK, Gold HK et al. Vascular Responses to Drug Eluting Stents: Importance of Delayed Healing. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2007;27(7):1500–10. DOI: 10.1161/ATVBAHA.107.144220
24. Pache Jürgen, Kastrati A, Mehili J, Schühlen H, Dotzer F, Hausleiter Jörg et al. Intracoronary stenting and angiographic results: strut thickness effect on restenosis outcome (ISAR-STERO-2) trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2003;41(8):1283–8. DOI: 10.1016/S0735-1097(03)00119-0
25. Wilson GJ, Nakazawa G, Schwartz RS, Huibregtse B, Poff B, Herbst TJ et al. Comparison of Inflammatory Response After Implantation of Sirolimus- and Paclitaxel-Eluting Stents in Porcine Coronary Arteries. *Circulation*. 2009;120(2):141–9. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.730010
26. Virmani R, Guagliumi G, Farb A, Musumeci G, Grieco N, Motta T et al. Localized hypersensitivity and late coronary thrombosis secondary to a sirolimus-eluting stent: should we be cautious? *Circulation*. 2004;109(6):701–5. DOI: 10.1161/01.CIR.0000116202.41966.D4
27. Yeh JS, Oh SJ, Hsueh CM. Frequency of Vascular Inflammation and Impact on Neointimal Proliferation of Drug Eluting Stents in Porcine Coronary Arteries. *Acta Cardiologica Sinica*. 2016;32(5):570–7. DOI: 10.6515/acs20151013g
28. Claessen BE, Stone GW, Mehran R, Witzensbichler B, Brodie BR, Wöhrle J et al. Relationship between biomarkers and subsequent clinical and angiographic restenosis after paclitaxel-eluting stents for treatment of STEMI: a HORIZONS-AMI substudy. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2012;34(2):165–79. DOI: 10.1007/s11239-012-0706-x
29. Kazmierczak E, Grajek S, Kowal J, Chmara E, Grygier M, Pyda M et al. Prognostic usefulness of IL-6 and VEGF for the occurrence of changes in coronary arteries of patients with stable angina and implanted stents. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2014;18(15):2169–75. PMID: 25070823
30. Wang Z, Liu C, Fang H. Blood Cell Parameters and Predicting Coronary In-Stent Restenosis. *Angiology*. 2019;70(8):711–8. DOI: 10.1177/0003319719830495
31. Haybar H, Sadegh Pezeshki SM, Saki N. Platelets in In-stent Restenosis: From Fundamental Role to Possible Prognostic Application. *Current Cardiology Reviews*. 2019;15. [Epub ahead of print]. DOI: 10.2174/1573403X15666190620141129
32. Oemrawsingh RM, Cheng JM, Akkerhuis KM, Kardys I, Degertekin M, van Geuns R-J et al. High-sensitivity C-reactive protein predicts 10-year cardiovascular outcome after percutaneous coronary intervention. *EuroIntervention*. 2016;12(3):345–51. DOI: 10.4244/EIJY15M07_04
33. Cheng G, Chang F, Wang Y, You P-H, Chen H, Han W et al. Factors Influencing Stent Restenosis After Percutaneous Coronary Intervention in Patients with Coronary Heart Disease: A Clinical Trial Based on 1-Year Follow-Up. *Medical Science Monitor*. 2019;25:240–7. DOI: 10.12659/MSM.908692
34. Hsieh I-C, Chen C-C, Hsieh M-J, Yang C-H, Chen D-Y, Chang S-H et al. Prognostic Impact of 9-Month High-Sensitivity C-Reactive Protein Levels on Long-Term Clinical Outcomes and In-Stent Restenosis in Patients at 9 Months after Drug-Eluting Stent Implantation. *PLOS ONE*. 2015;10(9):e0138512. DOI: 10.1371/journal.pone.0138512
35. Zhu X, Chen Y, Xiang L, You T, Jiao Y, Xu W et al. The long-term prognostic significance of high-sensitive C-reactive protein to in-stent restenosis. *Medicine*. 2018;97(27):e10679. DOI: 10.1097/MD.00000000000010679
36. Shiiba M, Zhang B, Miura S, Ike A, Nose D, Kuwano T et al. Association between discordance of LDL-C and non-HDL-C and clinical outcomes in patients with stent implantation: from the FU-Registry. *Heart and Vessels*. 2018;33(2):102–12. DOI: 10.1007/s00380-017-1036-x
37. Valgimigli M, Tebaldi M, Borghesi M, Vranckx P, Campo G, Tumscitz C et al. Two-Year Outcomes After First- or Second-Generation Drug-Eluting or Bare-Metal Stent Implantation in All-Coroner Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: a pre-specified analysis from the PRODIGY study (PROlonging Dual Antiplatelet Treatment After Grading stent-induced Intimal hyperplasia study). *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2014;7(1):20–8. DOI: 10.1016/j.jcin.2013.09.008
38. Smits PC, Vlachojannis GJ, McFadden EP, Royaards K-J, Wassing J, Joeseof KS et al. Final 5-Year Follow-Up of a Randomized Controlled Trial of Everolimus- and Paclitaxel-Eluting Stents for Coronary Revascularization in Daily Practice. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2015;8(9):1157–65. DOI: 10.1016/j.jcin.2015.03.028
39. Wu G, Sun G, Zhao R, Sun M. Systematic review/Meta-analysis Clinical outcomes of second- versus first-generation drug-eluting stents in patients with acute myocardial infarction: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Archives of Medical Science*. 2014;10(4):643–50. DOI: 10.5114/aoms.2014.44855

Умнов И. Н.¹, Бобров А. А.², Алёхин М. Н.³

¹ ООО «Европейский институт здоровья семьи», Санкт-Петербург, Россия

² ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» МО РФ, Санкт-Петербург, Россия

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

ЭХОКАРДИОГРАФИЯ С КОНТРАСТНЫМ УСИЛЕНИЕМ И КОЛИЧЕСТВЕННОЙ ОЦЕНКОЙ ПЕРФУЗИИ МИОКАРДА У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА С ПОСТИНФАРКТНЫМ КАРДИОСКЛЕРОЗОМ

Цель исследования	Изучение возможностей применения эхокардиографии (ЭхоКГ) с контрастным усилением и количественной оценкой перфузии миокарда левого желудочка (ЛЖ) у пациентов с крупноочаговым постинфарктным кардиосклерозом.
Материал и методы	Обследованы 15 мужчин (возраст от 42 до 72 лет) с патологическим зубцом Q в 2 отведениях электрокардиограммы и более. Количественную оценку перфузии миокарда ЛЖ осуществляли при помощи расчета тканевой интенсивности ультразвукового сигнала от миокардиальных сегментов ЛЖ на фоне внутривенного введения контрастного препарата. Динамику изменения интенсивности перфузии миокарда (A_4 , дБ) оценивали как разницу между значениями интенсивности ультразвукового сигнала в миокардиальном сегменте до принудительного разрушения контрастного вещества (до нанесения «flash») и в период восполнения пузырьков контрастного агента на 4-й кардиоцикл (после нанесения «flash»). Измерения осуществляли в 16 сегментах ЛЖ во временной отрезок, соответствующий конечному диастолическому периоду кардиоцикла. С целью верификации крупноочагового фиброза миокарда ЛЖ всем обследуемым выполнена контрастная магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца с оценкой наличия фиброзных изменений в миокардиальных сегментах. Учитывали наличие или отсутствие признаков фиброза 50% и более толщины каждого из изучаемых сегментов.
Результаты	Проведена оценка динамики перфузии и фиброзных изменений в 240 миокардиальных сегментах. Медиана A_4 составила 1 (от –20 до 10) дБ. МРТ позволила выявить 82 сегмента с крупноочаговыми фиброзными изменениями. Оценена эффективность диагностического теста (количественной перфузионной ЭхоКГ с контрастным усилением с оценкой A_4) по выявлению фиброзных изменений в миокарде. Анализ ROC-кривой показал хорошее качество модели: AUC 0,787 при 95% доверительном интервале от 0,730 до 0,837 ($p < 0,01$); чувствительность 82,9%, специфичность 75,3%. Точка отсечения для A_4 оказалась равной –1.
Выводы	Новый подход к количественной контрастной оценке перфузии миокарда позволяет с высокой эффективностью выявлять нарушения перфузии у пациентов с крупноочаговым постинфарктным кардиосклерозом.
Ключевые слова	Контрастная эхокардиография; перфузия миокарда; количественный анализ; магнитно-резонансная томография
Для цитирования	Umnov I. N., Bobrov A. L., Alekhin M. N. Contrast Echocardiography with a Quantitative Assessment of Myocardial Perfusion in Patients with Previous Q-Wave Myocardial Infarction. <i>Kardiologiia</i> . 2020;60(2):17–23. [Russian: Умнов И. Н., Бобров А. А., Алёхин М. Н. Эхокардиография с контрастным усилением и количественной оценкой перфузии миокарда у больных ишемической болезнью сердца с постинфарктным кардиосклерозом. <i>Кардиология</i> . 2020;60(2):17–23]
Автор для переписки	Бобров Андрей Львович. E-mail: andreybobrov@me.com

Современные методы ультразвуковой визуализации с контрастным усилением позволяют количественно оценивать перфузию миокарда. Для изучения характера кровоснабжения сердечной мышцы обычно используются дорогостоящие и ионизирующие методы исследования; возможности ультразвуковых методов диагностики лишь подвергаются осмыслению [1]. Появление возможности практического применения внутривенного ультразвукового контрастирования и аппаратных сонографических оп-

ций по оценке перфузии тканей позволило начать изучение вопросов кровоснабжения миокарда при помощи ультразвуковой диагностики [2, 3].

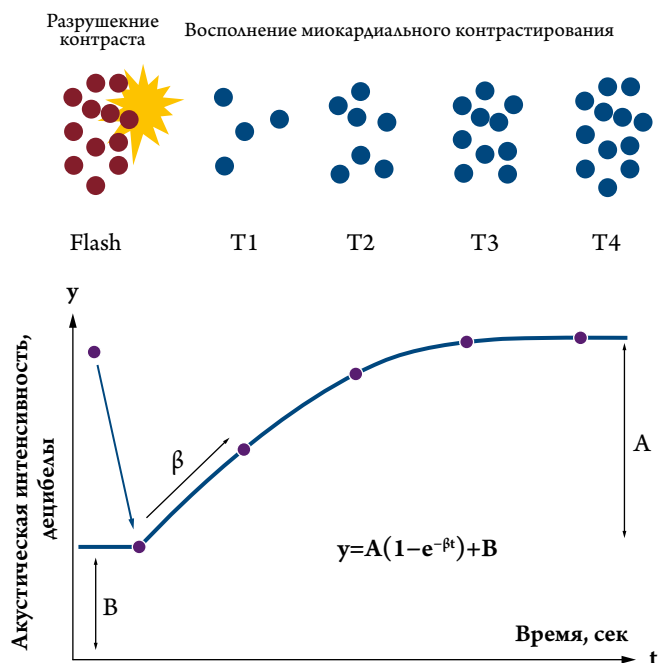
В основе метода контрастной оценки перфузии миокарда лежит расчет интенсивности ультразвукового сигнала от миокардиальных сегментов в течение времени на фоне насыщения, разрушения и последующего накопления ультразвукового внутривенного контрастного вещества в толще миокарда левого желудочка (ЛЖ) сердца. После

болюсного внутривенного введения такого препарата в течение 3–5 мин полости сердца и его коронарная сеть наполняются ультразвуковым контрастным веществом. Общепринятое ультразвуковое сканирование сосудов, полостей сердца и жизнеспособных тканей, наполненных контрастным веществом, сопровождается быстрым разрушением микропузырьков препарата. Интенсивность разрушения микропузырьков определяется мощностью ультразвукового излучения, или механическим индексом. При обычной эхокардиографии (ЭхоКГ) используется механический индекс на уровне 1,0–1,2 ед. Для оптимального сканирования полостей сердца и оценки перфузии миокарда с использованием внутривенного контрастного вещества механический индекс уменьшается до 0,1–0,2 ед. Такой подход обеспечивает ультразвуковое сканирование сердца продолжительное время (3–5 мин), не позволяя микропузырькам контрастного вещества быстро разрушаться. Кратковременное (менее 1 с) увеличение мощности ультразвукового излучения, или «flash», до обычных величин механического индекса на уровне 1,0–1,2 ед. разрушает микропузырьки в области сканирования, приводя к резкому снижению интенсивности ультразвукового сигнала как от полостей сердца, так и от перфузируемых миокардиальных сегментов. Скорость восстановления интенсивности ультразвукового сигнала определяется интенсивностью коронарной перфузии миокарда и может оцениваться как в качественном, так и в количественном выражении. Миокардиальные сегменты с нарушенным коронарным кровоснабжением и плохой перфузией характеризуются медленным восстановлением интенсивности ультразвукового сигнала. Напротив, здоровые сегменты полностью «восстанавливают» свои исходные параметры в течение 3–4 кардиоциклов после «flash» [4].

Качественный подход к оценке перфузии миокарда подразумевает визуальную оценку динамики интенсивности ультразвукового сигнала от миокардиальной стенки. Экспертная оценка позволяет дифференцировать сегменты со сниженным «прокрашиванием» на 5-й секунде (4–5-й кардиоцикл) после «flash» и здоровые сегменты. Применение такого подхода в стресс-ЭхоКГ позволяет не только повысить чувствительность метода в выявлении гемодинамически значимых стенозов при сохранении специфичности на фоне использования классического подхода к оценке локальной сократимости, но и прогнозировать исходы ишемической болезни сердца (ИБС) [5–7]. К сожалению, ввиду субъективности методики ее освоение требует анализа не менее 500 эхоконтрастных исследований в ходе обучения [4].

Надежды на повышение объективности контрастного исследования побудили исследователей применять количественные подходы к оценке перфузии миокарда [8]. Считается, что скорость восстановления перфузии тка-

Рисунок 1. Экспоненциальная зависимость динамики акустической интенсивности сигнала от миокардиального сегмента в течение 4 кардиоциклов после разрушения микропузырьков контрастного препарата



A – величина прироста акустической интенсивности сигнала после нанесения «flash» в децибелах; B – величина базовой акустической интенсивности сигнала в сегменте вне контрастирования; β – скорость нарастания сегментарного контрастирования, с^{-1} .

ни после «flash» определяется экспоненциальным уравнением (рис. 1), где оцениваемая в течение времени «t» величина «y» соответствует акустической интенсивности (дБ) сигнала. Коэффициент A равен величине прироста акустической интенсивности (дБ) сигнала после нанесения «flash» или интенсивности сегментарного контрастирования; коэффициент B – величине базовой акустической интенсивности (дБ) сигнала в сегменте вне контрастирования (сразу после нанесения «flash»); коэффициент β – скорости нарастания сегментарного контрастирования (с^{-1}) [4]. Анализ значений полученных коэффициентов позволяет количественно характеризовать степень нарушения коронарного кровоснабжения изучаемых сегментов миокарда. Показано, что применение такого варианта количественного анализа при проведении стресс-ЭхоКГ позволяет увеличить как чувствительность, так и специфичность метода в диагностике гемодинамически значимых стенозов [8]. Тем не менее вопросы практического применения количественной перфузионной ЭхоКГ с контрастным усилением нуждаются в дальнейшем изучении.

Цель исследования: изучение возможностей применения ЭхоКГ с контрастным усилением и количественной оценкой перфузии миокарда ЛЖ у пациентов с крупноочаговым постинфарктным кардиосклерозом (ПИКС).

Материал и методы

В исследование включены 15 мужчин с ИБС, крупноочаговым ПИКС. Медиана возраста составила 60 лет (от 42 до 72 лет). Критерием включения служил перенесенный инфаркт миокарда (ИМ) с госпитализацией в стационар в сочетании с выявлением патологического зубца Q в 2 и более отведениях 12-канальной электрокардиограммы (ЭКГ) покоя. Исключали пациентов с нестабильным течением ИБС, стенокардией напряжения всех функциональных классов, кардиомиопатиями, пороками сердца, частой экстрасистолью (более 10 комплексов в минуту), фибрилляцией предсердий, полной блокадой ножек пучка Гиса, хронической сердечной недостаточностью III–IV функционального класса, хроническими заболеваниями дыхательной и кровотоковой систем, сахарным диабетом, противопоказаниями к выполнению магнитно-резонансной томографии (МРТ) и внутривенному введению магнитных и ультразвуковых контрастных препаратов, невозможностью визуализации хотя бы 1 из 16 миокардиальных сегментов.

В ходе включения пациентов в исследование при анализе 12-канальной ЭКГ покоя критериями патологического Q признавались следующие: зубец Q ≥ 30 мс и глубиной ≥ 1 мм или комплекс QS в отведениях I, II, aVL, aVF или V₄–V₆ в любых двух отведениях или в группах смежных отведений (I, aVL; V₁–V₆; II, III, aVF); зубец Q в отведениях V₂–V₃ > 20 мс или комплекс QS в отведениях V₂–V₃ [9]. Выявление патологического Q в отведениях V₁–V₃ соответствовало переднеперегородочной, V₂–V₃ – передней; V₃–V₄ – верхушечной; V₅–V₆ – боковой; III, aVF – задненижней проекции рубцовых изменений ЛЖ.

Всем пациентам выполняли ЭхоКГ с контрастным усилением в состоянии покоя (аппарат GE Logiq E9, США; датчик M5S) с оценкой двухмерной фракции выброса и индекса нарушений локальной сократимости ЛЖ в соответствии с международными рекомендациями [10].

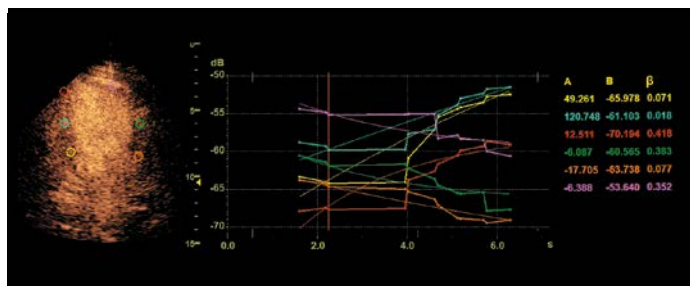
Количественную оценку перфузии миокарда ЛЖ осуществляли путем динамической оценки тканевой интенсивности ультразвукового сигнала от миокардиальных сегментов ЛЖ на фоне внутривенного болюсного введения 1 мл ультразвукового контрастного препарата соновью. Эхолокацию производили из апикального доступа в 4-, 2- и 3-камерной позициях с фокусом на ЛЖ. Запись видеоклипов осуществляли после адекватного наполнения левых камер сердца ультразвуковым контрастным веществом, оцениваемым как появление гомогенного эхо-позитивного «прокрашивания» во всей полости ЛЖ. Исключали видеоклипы со срезами крупных коронарных сосудов, проходящих сквозь толщу миокарда. Визуальную оценку локальной сократительной функции миокарда ЛЖ выполняли путем анализа записанных видеоклипов на основе консолидированного мнения 2 врачей – экспертов в области ЭхоКГ.

Миокардиальную перфузию оценивали после нанесения серии высокоэнергетических ультразвуковых импульсов («flash», 20 всплесков в течение 1 с), разрушающих микропузырьки от введенного контрастного вещества с последующей визуализацией миокарда и оценкой восполнения пузырьков в конечном диастолическом периоде кардиоцикла. Количественный подсчет интенсивности ультразвукового сигнала от миокардиальных сегментов осуществляли до нанесения «flash» и на 4-й кардиоцикл после нанесения «flash» при помощи специализированного программного обеспечения для проведения ТИС-анализа (tissue intensive curve – кривая тканевой интенсивности ультразвукового сигнала). В каждом оцениваемом конечном диастолическом периоде выделяли 2 соседних кадра видеоклипа, максимально близко расположенных к вершине зубца R на ЭКГ. Измерения производили в этих выделенных кадрах.

Оценку локальной сократимости и миокардиальной перфузии выполняли в 16 сегментах ЛЖ: 4 апикальных, 6 средних и 6 базальных при последовательном сканировании в 3 указанных апикальных сечениях. Градация изменений нарушений локальной сократимости осуществлялась полуколичественным способом и предполагала выявление сегментов с нормальной сократимостью, гипо-, а- и дискинезией. Количественная оценка перфузии миокарда осуществлялась в каждом из 16 сегментов ЛЖ при помощи аппаратного ТИС-анализа, опционально поставляемого в эхокардиографическом сканере. После выполнения исследования анализировали записанные клипы контрастного исследования в 3 апикальных позициях. При помощи кругового сектора размером не менее 50% от толщины миокардиальной стенки выделяли центральную часть каждого из сегментов ЛЖ. Расчет выполняли в момент времени, соответствующий вершине зубца R на ЭКГ или концу диастолы желудочков сердца.

Программное обеспечение позволяло автоматически анализировать динамику миокардиальной интенсивности ультразвукового сигнала и выстраивать точечные диаграммы динамики показателя ультразвуковой интенсивности до и после нанесения «flash» для каждого анализируемого сегмента в оцениваемом сечении. Дополнительно рассчитывалось экспоненциальное уравнение зависимости оцениваемого параметра от времени, выстраивалась кривая динамики показателя интенсивности ультразвукового сигнала до нанесения «flash» и в течение 4 кардиоциклов после нанесения «flash». При расчете экспоненциальной зависимости принимали во внимание абсолютные значения акустической интенсивности миокардиального сегмента в 5 временных конечных диастолических интервалах (по 2 измерения), соответствующих зубцу R на ЭКГ непосредственно до «flash», в 1, 2, 3 и 4-й кардиоциклы после «flash». Коэффициенты полученных уравнений для каждого из анализируемых сегментов приведены в таблице сканограммы (рис. 2).

Рисунок 2. Пример эхоконтрастного исследования у пациента Г. (59 лет) с постинфарктными рубцовыми изменениями боковой стенки ЛЖ



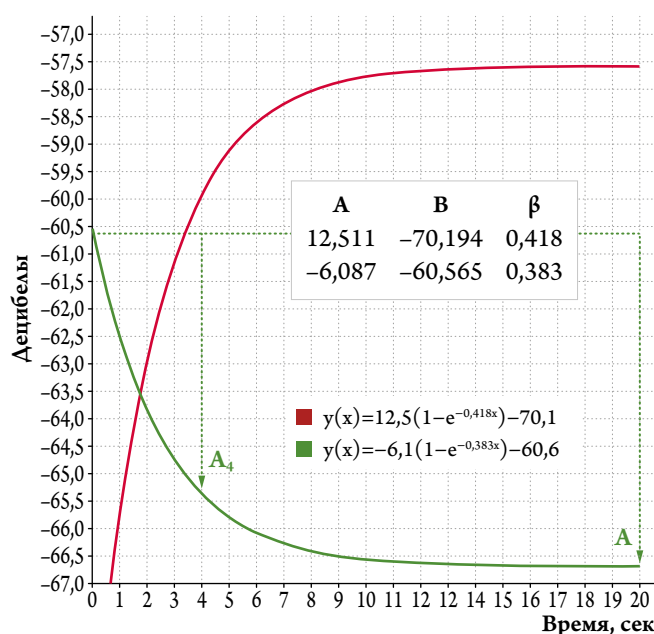
В левой части рисунка – двухмерная эхокардиограмма в апикальной 4-камерной позиции. Красный, голубой и желтый кружки позиционированы в области межжелудочковой перегородки; зеленый, оранжевый и фиолетовый кружки – в области боковой стенки левого желудочка. В центральной части рисунка – фрагмент динамики акустической интенсивности сигнала от 6 миокардиальных сегментов до и в течение 4 кардиоциклов после разрушения микропузырьков контрастного препарата («Flash»). Тонкие кривые – моделирование экспоненциальной зависимости динамики акустической интенсивности сигнала от миокардиальных сегментов (того же цвета). Красная вертикальная линия – момент начала анализа данных для построения экспоненциальной кривой, соответствует конечному диастолическому периоду до «Flash». Здоровые сегменты межжелудочковой перегородки показывают положительную динамику интенсивности акустического сигнала. Пораженные рубцовой тканью сегменты боковой стенки ЛЖ демонстрируют отрицательную динамику изучаемого параметра. Правая часть рисунка – коэффициенты уравнений экспоненциальной зависимости для каждого изучаемого сегмента.

Для каждого из 16 миокардиальных сегментов учитывали значения следующих рассчитываемых сканером параметров (коэффициентов экспоненциального уравнения): А, В, β. Производился расчет параметра $A\beta$ (или MBFI – myocardial blood flow index), определяемого как произведение двух показателей (А и β), в наибольшей степени определяющих нарушения перфузии миокарда. Дополнительно учитывали параметр A_4 , который определялся как разница между моментальными значениями интенсивности ультразвукового сигнала в оцениваемом миокардиальном сегменте в период восполнения пузырьков контрастного вещества на 4-й кардиоцикл (заключительное из 2 измерений) и до нанесения «flash». Предполагалось, что положительные значения А и A_4 свидетельствуют о нормальной перфузии, отрицательные указывают на нарушения перфузии миокарда оцениваемого сегмента (рис. 3).

С целью верификации крупноочагового фиброза миокарда ЛЖ всем обследуемым пациентам выполнена МРТ сердца (1,5 Тесла) с контрастированием хелатами гадолиния. Учитывали наличие или отсутствие признаков фиброза 50% и более диастолической толщины каждого из 16 миокардиальных сегментов ЛЖ.

Статистический анализ данных выполняли с помощью прикладного пакета программ MedCalc 19.0.7 (Бельгия).

Рисунок 3. Пример машинного моделирования экспоненциальной зависимости динамики интенсивности акустического сигнала от миокардиальных сегментов у пациента Г. (59 лет) на основании данных по 5 временным отрезкам (до и в течение 4 сек после «flash»)



Построены кривые динамики оцениваемого параметра в проекции межжелудочковой перегородки (красная) и боковой стенки (зеленая) ЛЖ по ранее рассчитанным коэффициентам (верхняя таблица). На схеме обозначены параметры A_4 и А для боковой стенки левого желудочка.

Данные представлены в виде медианы и межквартильного интервала – Ме [25-й процентиль; 75-й процентиль]. Применяли ROC-анализ эффективности диагностической модели с вычислением площади под кривой (AUC) и 95% доверительного интервала (ДИ). Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

Выполнен анализ патологического зубца Q на ЭКГ у всех пациентов, включенных в исследование. Медиана суммы отведений с признаками патологического зубца Q составила 3 (2–5) отведения. Поражение 1 области ЛЖ, по данным ЭКГ, выявлялось у 1 пациента; 2 областей – у 12 пациентов; 3 областей ЛЖ – у 2; у 4 пациентов имелись очаговые изменения в области задненижних сегментов ЛЖ, у 11 – в проекции переднеперегородочных, передних, верхушечных и боковых сегментов ЛЖ. Медиана фракции выброса ЛЖ составила 49 [28; 58] %. Нарушения локальной сократимости фиксировали у всех обследуемых пациентов. Медиана индекса нарушений составила 1,6 [1,1–2,5] ед. Чаще всего регистрировались нарушения сократимости в верхушечной (у 14 пациентов), передней (у 10) и переднеперегородочной (у 6) областях ЛЖ. Реже встречались поражения перегородочной

Таблица 1. Показатели эффективности количественной перфузионной эхокардиографии с контрастным усилением по выявлению фиброзных изменений в миокарде ($p < 0,01$)

Показатель	A_4	A	B	β	$A\beta$
AUC	0,787	0,814	0,639	0,821	0,787
95% доверительный интервал AUC	От 0,730 до 0,837	От 0,759 до 0,861	От 0,575 до 0,700	От 0,767 до 0,867	От 0,730 до 0,837
Чувствительность, %	82,9	84,1	84,1	85,4	82,9
Специфичность, %	75,3	76,6	41,1	71,5	75,3
Точка отсечения	-1 дБ	-1,1 дБ	-69 дБ	$0,6 \text{ c}^{-1}$	$-0,35 \text{ дБ/с}^{-1}$
100% чувствительность модели при	$> 8 \text{ дБ}$	$> 8,2 \text{ дБ}$	$< -76 \text{ дБ}$	$> 3,1 \text{ c}^{-1}$	$> 21,6 \text{ дБ/с}^{-1}$
100% специфичность модели при	$< -8 \text{ дБ}$	$< -8,5 \text{ дБ}$	$> -52 \text{ дБ}$	$< 0,1 \text{ c}^{-1}$	$< -3,72 \text{ дБ/с}^{-1}$

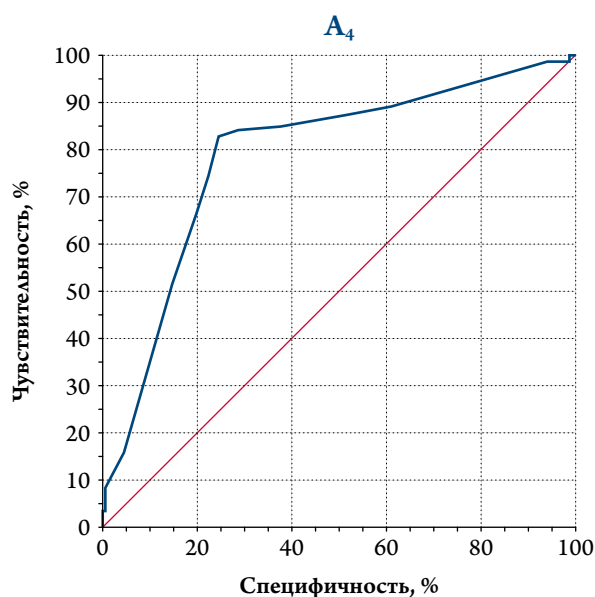
(4 пациента), боковой (4 пациента), задней (3 пациента) и нижней (2 пациента) областей миокарда. По результатам контрастной МРТ было выявлено 82 (34,2%) миокардиальных сегмента с признаками крупноочагового фиброзного поражения.

В общей сложности выполнена оценка динамики перфузии и фиброзных изменений в 240 миокардиальных сегментах. При проведении перфузионной ЭхоКГ медиана A_4 составила 1 дБ (от -20 до 10 дБ). Для расчетных параметров были получены следующие результаты: $A=0,9 \text{ дБ}$ (от -18,6 до 12,0 дБ); $B=-66,0 \text{ дБ}$ (от -76,0 до 62,0 дБ); $\beta=0,70 \text{ c}^{-1}$ (от 0,06 до 4,10 c^{-1}); $A\beta=0,72 \text{ дБ/с}^{-1}$ (от -7,44 до 49,20 дБ/с^{-1}).

Исследована эффективность диагностического теста (количественной перфузионной ЭхоКГ с контрастным усилением) по выявлению фиброзных изменений в миокарде (табл. 1). Первичное исследование было выполнено в отношении параметра A_4 . Анализ ROC-кривой показал хорошее качество модели (рис. 4), показатель AUC составил 0,787 ($p < 0,01$), чувствительность модели – 82,9%, специфичность – 75,3%. Прогностическая ценность положительного результата составила 34,2%, отрицательного – 65,8%. Точка отсечения для параметра A_4 при указанных показателях чувствительности и специфичности модели оказалась равной -1 дБ.

Среди расчетных показателей в наилучшей степени себя проявили параметры A и β . В обоих случаях качество модели оценивалось как очень хорошее, величины AUC составили 0,814 и 0,821 ($p < 0,01$) при чувствительности 84,1 и 85,4%, специфичности 76,6 и 71,5% соответственно (рис. 5). Точка отсечения для параметра A составила -1,1 дБ, что практически полностью совпадало с аналогичным значением для параметра A_4 . Оставшиеся расчетные параметры проявили себя несколько хуже. Для показателей $A\beta$ и B качество моделей расценивалось как хорошее и среднее, величины AUC составили 0,787 и 0,639 ($p < 0,01$) при чувствительности 82,9 и 84,1%, специфичности 75,3 и 41,1% соответственно. Остальные статистические показатели, характеризующие эффективность использования оцениваемых параметров для выявления фиброзных изменений в миокарде, представлены в табл. 1.

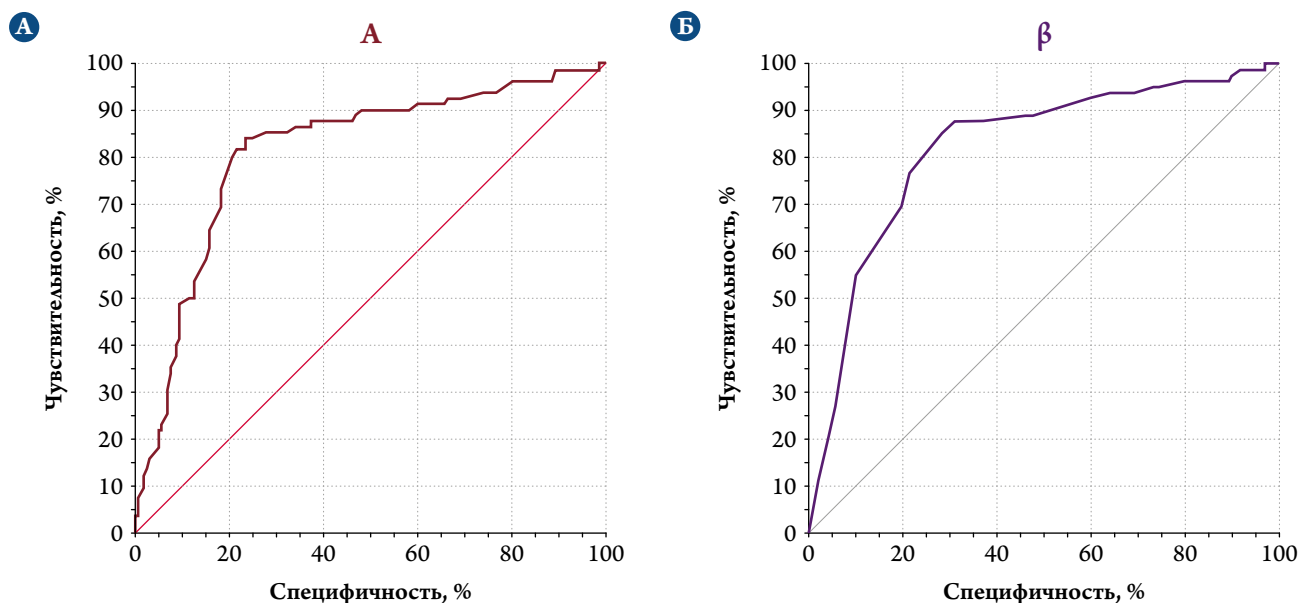
Рисунок 4. Оценка эффективности диагностического теста (количественной перфузионной эхокардиографии с контрастным усилением с расчетом A_4) по выявлению фиброзных изменений в миокарде. Машинограмма с кривой ROC-анализа



Обсуждение

Полученные данные подтверждают возможность применения количественной перфузионной ЭхоКГ с контрастным усилением для диагностики нарушений перфузии миокардиальных сегментов [8]. Нами была апробирована модель диагностики, которая предусматривала использование наиболее надежного прижизненного метода диагностики крупноочагового ПИКС, контрастной МРТ сердца. Гипотеза подразумевала, что в сегментах миокарда с признаками отсроченного накопления гадолиния, анамнестически связанными с перенесенным Q-ИМ, отсутствует адекватное коронарное кровоснабжение. В качестве способа верификации такого нарушения перфузии миокардиальных сегментов мы впервые предложили проанализировать динамику ряда параметров, описывающих характер экспоненциальной зависимости акустической интенсивности сигнала от миокардиальных сегментов в течение 4 кардиоциклов после нанесения «flash».

Рисунок 5. Оценка эффективности диагностического теста – количественной перфузионной эхокардиографии с контрастным усилением с расчетом A (А) и β (Б) по выявлению фиброзных изменений в миокарде. Машинограммы с кривыми ROC-анализа



Дополнительно был апробирован более простой подход к анализу перфузии, количественной оценки акустической интенсивности сигнала от миокардиальных сегментов лишь в двух временных точках: до нанесения «flash» и на 4-й кардиоцикл после нанесения «flash». Такой способ не требовал регистрации акустической интенсивности сигнала в 5 временных отрезках (до «flash» + 4 кардиоцикла после) с последующим моделированием экспоненциальной зависимости и мог оцениваться как более простой.

Некоторые исследователи предлагают производить построение экспоненциальной кривой зависимости интенсивности акустического сигнала от времени на основании подсчета динамики параметра в течение 10 кардиоциклов после «flash» [11]. Нам представляется такой подход необоснованным. Наши наблюдения за миокардиальными сегментами с признаками сниженной перфузии выявили инвертированную динамику интенсивности акустического сигнала после «flash». Оказалось, что насыщенность микрососудов миокарда пузырьками контрастного вещества после «flash» прогрессивно снижается в течение 4–6 кардиоциклов. Вероятно, это связано с замедленным «вымыванием» плазмы крови с инертным газом из разрушенных микропузырьков ультразвукового контрастного вещества на фоне нарушенного кровоснабжения. В дальнейшем концентрация новых неразрушенных пузырьков начинает увеличиваться. Таким образом, интенсивность акустического сигнала от миокардиальных сегментов сначала падает, а потом, после 4–6-го кардиоцикла, начинает восстанавливаться. Напротив, в сегментах с нормальной перфузией после «flash» концентрация микропузырьков начинает увеличиваться, что проявляется восстановлением интенсивности акустического сигнала от миокарда в течение 3–4 кардиоциклов. Подход, подразумевающий количественный ана-

лиз с усреднением данных интенсивности акустического сигнала в течение 10 кардиоциклов после «flash», нивелирует двухфазную динамику.

Другим важным отличием предлагаемого нами подхода по количественному анализу нарушений перфузии явился подсчет интенсивности акустического сигнала от миокардиальных сегментов не в конечном систолическом периоде кардиоцикла, а в конечном диастолическом. Авторы, предлагающие применение конечного систолического временного отрезка, полагают, что в этот период толщина миокарда максимальна, а поперечник интрамиокардиальных сосудов минимален [12]. При таком подходе, полагают они, упрощается позиционирование контрольного сектора для измерения интенсивности акустического сигнала, уменьшается вероятность его попадания в срез сосуда. Предложенный нами подход существенно упрощает поиск необходимого временного интервала, так как соответствует вершине зубца R на ЭКГ. При этом, как известно, наполнение кровью микрокапилляров миокарда в большей степени выражено именно в диастолический период. К тому же выполнение методики подразумевало контроль над отсутствием в регистрируемых миокардиальных срезах крупных коронарных сосудов. Таким образом, в диастолический период можно ожидать более интенсивного кровенаполнения миокардиальной стенки и ее «прокрашивания» контрастным веществом.

Анализ предлагаемого диагностического подхода ожидаемо показал, что среди коэффициентов экспоненциального уравнения параметры A и β обладают наибольшей эффективностью в диагностике нарушений перфузии. Параметр A характеризовал степень прироста/уменьшения, а параметр β – степень наклона кривой (скорости прироста/уменьшения) динамики акустической интенсивности

сигнала от миокарда. Эффективность использования этих коэффициентов оказалась очень хорошей, с чувствительностью на уровне 85–86% и специфичностью 75–77%.

Упрощенный подход с расчетом абсолютного прироста/уменьшения интенсивности акустического сигнала после нанесения «flash» на 4-й кардиоцикл (A_4) показал высокую эффективность модели диагностики нарушений перфузии. Регистрация отрицательных значений A_4 , или уменьшения интенсивности акустического сигнала после нанесения «flash», указывала на нарушения кровоснабжения оцениваемого сегмента миокарда с чувствительностью 83% и специфичностью 75%. Применение упрощенного подхода допускается для экономии времени и в отсутствие программного обеспечения для вычисления экспоненциальной зависимости. В то же время падение эффективности диагностики нарушений перфузии миокарда при таком подходе несущественно.

Выводы

Таким образом, новый подход к количественной оценке перфузии миокарда при помощи ЭхоКГ с контрастным усилением позволяет с высокой эффективностью выявлять нарушения перфузии, связанные с фиброзными изменениями миокарда на фоне постинфарктного кардиосклероза. Регистрация абсолютной динамики интенсивности акустического сигнала от миокардиальных сегментов до и через 4 кардиоцикла после нанесения «flash» позволяет

с хорошим качеством выявлять нарушения перфузии миокарда, связанные с его фиброзным поражением. Применение метода в будущем, вероятно, позволит проводить дифференциальный диагноз между гибернированным миокардом и очаговыми рубцовыми поражениями, осуществлять диагностику преходящей ишемии миокарда с высокой чувствительностью и специфичностью, повысить точность ультразвуковой диагностики ишемической болезни сердца, снизить лучевую нагрузку (отпадет необходимость в коронарографии и мультиспиральной компьютерной томографии-ангиографии) и уменьшить стоимость обследования пациентов.

Авторы статьи выражают благодарность преподавателю кафедры рентгенологии и радиологии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ кандидату медицинских наук доценту Рудю Сергею Дмитриевичу и врачу-рентгенологу отделения лучевой диагностики ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства» кандидату медицинских наук Дубицкому Дмитрию Леонидовичу за неоценимый вклад в выполнение и анализ результатов магнитно-резонансной томографии сердца.

Конфликт интересов авторами не заявлен.

Статья поступила 21.09.19

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ansheles A.A., Sergienko V.B. Myocardial Perfusion Imaging Modalities: What do we Really see? *Kardiologiya*. 2017;57(7):5–12. [Russian: Аншелес А.А., Сергиенко В.Б. Перфузия миокарда: что понимается под этим термином при визуализации различными методами лучевой диагностики? *Кардиология*. 2017;57(7):5–12]. DOI: 10.18087/cardio.2017.7.10000
2. Wei K, Jayaweera AR, Firoozan S, Linka A, Skyba DM, Kaul S. Quantification of Myocardial Blood Flow With Ultrasound-Induced Destruction of Microbubbles Administered as a Constant Venous Infusion. *Circulation*. 1998;97(5):473–83. DOI: 10.1161/01.CIR.97.5.473
3. Karmazanovsky G.G., Stepanova Yu.A., Askerova N.N. History of Development of Contrast-Enhanced Imaging at Ultrasound. *Medical Visualization*. 2015;2:110–9. [Russian: Кармазановский Г.Г., Степанова Ю.А., Аскерова Н.Н. История развития контрастного усиления при ультразвуковом исследовании. *Медицинская визуализация*. 2015;2:110–9]
4. Porter TR, Mulvagh SL, Abdelmoneim SS, Becher H, Belcik JT, Bierig M et al. Clinical Applications of Ultrasonic Enhancing Agents in Echocardiography: 2018 American Society of Echocardiography Guidelines Update. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2018;31(3):241–74. DOI: 10.1016/j.echo.2017.11.013
5. Gaibazzi N, Rigo F, Squeri A, Ugo F, Reverberi C. Incremental value of contrast myocardial perfusion to detect intermediate versus severe coronary artery stenosis during stress-echocardiography. *Cardiovascular Ultrasound*. 2010;8(1):16. DOI: 10.1186/1476-7120-8-16
6. Gaibazzi N, Reverberi C, Lorenzoni V, Molinaro S, Porter TR. Prognostic Value of High-Dose Dipyridamole Stress Myocardial Contrast Perfusion Echocardiography. *Circulation*. 2012;126(10):1217–24. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.110031
7. Kutty S, Bisselou Moukagna KS, Craft M, Shostrom V, Xie F, Porter TR. Clinical Outcome of Patients With Inducible Capillary Blood Flow Abnormalities During Demand Stress in the Presence or Absence of Angiographic Coronary Disease. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2018;11(10):e007483. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.117.007483
8. Abdelmoneim SS, Dhoble A, Bernier M, Erwin PJ, Korosoglou G, Senior R et al. Quantitative myocardial contrast echocardiography during pharmacological stress for diagnosis of coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis of diagnostic accuracy studies. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*. 2009;10(7):813–25. DOI: 10.1093/ejehocard/jep084
9. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *European Heart Journal*. 2019;40(3):237–69. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy462
10. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging*. 2015;16(3):233–71. DOI: 10.1093/ehjci/jev014
11. Leong-Poi H, Le E, Rim S-J, Sakuma T, Kaul S, Wei K. Quantification of myocardial perfusion and determination of coronary stenosis severity during hyperemia using real-time myocardial contrast echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2001;14(12):1173–82. DOI: 10.1067/mje.2001.115982
12. Eskandari M, Monaghan M. Contrast echocardiography in daily clinical practice. *Herz*. 2017;42(3):271–8. DOI: 10.1007/s00059-017-4533-x

Максимова Ж. В., Максимов Д. М.

ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет»
Минздрава РФ, Екатеринбург, Россия

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТОНИЯ У ЛИЦ ТРУДОСПОСОБНОГО ВОЗРАСТА: ГЕНДЕРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ И ВЗАИМОСВЯЗЬ С УРОВНЕМ ОБРАЗОВАНИЯ

Введение	Артериальная гипертензия (АГ) является самым распространенным сердечно-сосудистым заболеванием (ССЗ) и одной из основных причин преждевременной смертности. Изучение возрастных, гендерных и социальных особенностей заболевания, а также оценка эффективности антигипертензивной терапии являются важными элементами эпидемиологического мониторинга АГ и позволяют обоснованно подойти к планированию дальнейших лечебных и профилактических мероприятий.
Цели исследования	Оценить распространенность артериальной гипертензии среди лиц трудоспособного возраста, изучить взаимосвязь между особенностями АГ и уровнем образования респондентов с учетом влияния возраста, пола и основных показателей образа жизни.
Материалы и методы	В исследование включали работников промышленных предприятий, проходивших плановый профессиональный медицинский осмотр в сентябре-ноябре 2015 г. Всего проанкетировано 2432 чел., 59% мужчин и 41% женщин. Дизайн исследования: кросс-секционное аналитическое. Методы исследования: анонимное анкетирование с помощью вопросника STEPS ВОЗ, антропометрия, измерение АД. Вопросы относительно АГ включали осведомленность о наличии заболевания и приеме антигипертензивных препаратов (АГП). Артериальная гипертензия определялась при уровне систолического АД (САД) ≥ 140 мм рт. ст. и/или диастолического АД (ДАД) ≥ 90 мм рт. ст., или в случае приема АГП. Эффективность лечения оценивалась по доле лиц, достигших целевых значений АД ($< 140/90$ мм рт. ст.), среди принимающих АГП. О контроле АГ судили по доле лиц с целевым уровнем АД среди всех респондентов с АГ.
Результаты	АГ была выявлена у 40% участников исследования. Заболевание чаще наблюдалось у мужчин (отношение шансов (ОШ) = 1,21), лиц с избыточной массой тела и ожирением (ОШ=2,5), реже среди лиц с высшим образованием (ОШ=0,6). Значимой ассоциации показателей образа жизни (курение, злоупотребление алкоголем, употребление овощей и фруктов, физическая активность) с распространенностью АГ выявлено не было. 76% респондентов с АГ знали о своем заболевании (51% среди не принимавших АГП). Осведомленность была выше у лиц с выраженной АГ (ОШ=2,5), при избыточной массе тела и ожирении (ОШ=1,96), а также, респондентов с высшим образованием (ОШ=1,55); при этом существенно ниже у мужчин (ОШ=0,44). АГП принимали 50% респондентов с АГ (52% среди лиц с выраженной АГ), мужчины в два раза реже женщин (ОШ=0,49). Целевое АД определялось у 39% принимавших АГП, реже у мужчин (ОШ=0,63) и лиц с избыточным весом (ОШ=0,48), при этом существенно чаще у лиц с высшим образованием (ОШ=2,28) вне зависимости от образа жизни.
Заключение	Распространенность АГ среди работающих лиц составляла 40%. Мужчины чаще страдали АГ, были хуже осведомлены о своем заболевании, у них реже наблюдалось целевое АД на фоне лечения. С другой стороны, у лиц с высшим образованием распространенность АГ была ниже, а осведомленность о заболевании и эффективность лечения существенно выше, чем у лиц со средним и начальным образованием. В целом исследование подтвердило, что выборка работников промышленных предприятий может быть надежным источником мониторинга АГ. Были выявлены существенные гендерные отличия в эпидемиологии АГ, а также независимое защитное влияние уровня образования, что необходимо учитывать в дальнейших исследованиях.
Ключевые слова	Артериальная гипертензия; трудоспособный возраст; гендерные отличия; уровень образования; целевое АД; эффективность лечения
Для цитирования	Maksimova Zh. V., Maksimov D. M. Hypertension in working age population: influence of gender and education. <i>Kardiologiya</i> . 2020;60(2):24–32. [Russian: Максимова Ж. В., Максимов Д. М. Артериальная гипертензия у лиц трудоспособного возраста: гендерные особенности и взаимосвязь с уровнем образования. <i>Кардиология</i> . 2020;60(2):24–32]
Автор для переписки	Максимова Жанна Владимировна. E-mail: jannamd@yandex.ru

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) является самым распространенным хроническим заболеванием, высокий уровень АД признан основной предотвратимой причиной преждевременной смерти и нетрудоспособности населения в мире [1, 2]. Растущая заболеваемость АГ является одной из главных причин глобальной эпидемии ССЗ и хронической болезни почек, создает серьезную нагрузку на здравоохранение и увеличивает финансовые затраты общества [3]. За последние десятилетия распространенность АГ увеличилась в странах с низким и средним уровнем дохода и не изменилась или даже снизилась в экономически развитых странах [4]. При этом ключевым фактором профилактики осложнений АГ является достижение целевого АД с помощью адекватного лечения [5, 6]. Клинические исследования показали, что антигипертензивная терапия (АГТ) снижает риск ИБС, инсульта, СН и общую смертность у пациентов с АГ [6]. За последние десятилетия АГТ сыграла важную роль в снижении сердечно-сосудистой смертности в США и других развитых странах [7]. Улучшение контроля АГ выделено Международным обществом по гипертензии в качестве приоритетного направления в области политики управления неинфекционными заболеваниями [8].

По данным Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) в 2014 году АГ регистрировалась у каждого третьего жителя Российской Федерации (РФ) старше 18 лет [9]. С 1993 по 2013 г. в РФ отмечалось незначительное, но статистически значимое увеличение частоты АГ за счет увеличения этого показателя у мужчин [10]. В 2012–2013 гг. в 9 регионах РФ было проведено крупное эпидемиологическое исследование (ЭССЕ-РФ), посвященное изучению распространенности ФР неинфекционных заболеваний и АГ. Выборка исследования (15 300 чел.) формировалась по территориальному принципу из населения, прикрепленного к государственным лечебно-профилактическим учреждениям [11]. При этом исследование ЭССЕ-РФ выявило существенную региональную вариабельность в распространенности ФР неинфекционных заболеваний и эпидемиологии АГ, причем Свердловская область не входила в число изучаемых территорий. Указанные особенности и ограничения национальных эпидемиологических данных во многом определили цели настоящего исследования.

Следует отметить, что за последние десятилетия на федеральном и региональном уровнях была проведена большая работа по улучшению контроля за АГ: для врачей доступны высококачественные международные и национальные клинические руководства, в российской фармакопее полностью представлен арсенал современных антигипертензивных препаратов (АГП), активно

развиваются доступные профилактические программы и диспансеризация населения. В связи с этим важной научной и практической задачей является оценка эффективности предпринимаемых мер, в частности, уровня достижения целевого АД, а также изучение факторов, ассоциирующихся с контролем АГ. Кроме того, для планирования дальнейших профилактических и лечебных мероприятий необходимо определение наиболее уязвимых групп населения с высокой распространенностью и плохим контролем АГ с учетом возрастных, гендерных и социальных особенностей. В исследовании ЭССЕ-РФ и ряде других работ было показано, что приверженность к лечению ниже у мужчин, особенно молодого возраста, а на уровень контроля АГ влияет уровень образования, являющийся, вероятно, маркером определенного образа жизни [10–12].

В целом оригинальные российские данные об ассоциации уровня образования и других социо-демографических факторов с контролем АГ довольно ограничены. Кроме того, в контексте снижения преждевременной сердечно-сосудистой смертности особенно важным представляется анализ особенностей АГ среди работающих граждан, для которых характерна низкая обращаемость за медицинской помощью, а также низкая осведомленность о своем повышенном АД. При этом изучение АГ на прикрепленном к государственным лечебно-профилактическим учреждениям населении может давать искаженный результат за счет большей морбидности респондентов и низкого охвата работающих лиц. Для того, чтобы избежать этих ограничений, в настоящем исследовании использовалась выборка организованного трудоспособного населения (работники промышленных предприятий).

Цель исследования

Оценить распространенность АГ и уровень контроля АД среди лиц трудоспособного возраста с учетом половых возрастных особенностей и уровня образования.

Материалы и методы

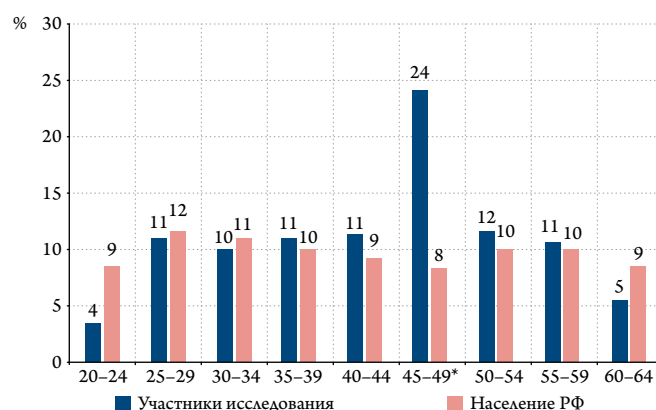
Исследование было организовано ГАУЗ СО «Свердловский областной центр медицинской профилактики» на базе ФБУН «Екатеринбургский медицинский научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий Роспотребнадзора», здравпункта АО «Уралэлектромедь» (г. Верхняя Пышма), МСЧ АО «Научно-производственная корпорация «Уралвагонзавод» (г. Нижний Тагил). Респондентами исследования были работники промышленных предприятий г. Екатеринбурга и Свердловской области в возрасте 18 лет и старше, проходившие плановый профилактический осмотр в сентябре–ноябре 2015 г.

Всего было проанкетировано и осмотрено 2 432 чел., среди них было 59,4% мужчин и 40,6% женщин, медиана возраста составляла 45 лет (диапазон от 18 до 78 лет). Половозрастная структура выборки отличалась от трудоспособного населения РФ преобладанием мужчин [13], а также статистически значимо большим числом лиц 45–49 лет: 24,2% против 8,4% в РФ (рис. 1). Большинство (70%) участников имели среднее и среднее специальное образование, 26% – высшее и незаконченное высшее, 4% – образование ниже среднего.

Определение необходимого размера выборки производилось с помощью программного пакета OpenEpi 3.03 [14]. В качестве методического руководства использовались рекомендации рабочей группы по проведению глобального опроса распространенности табакокурения, как показательного ФР хронических неинфекционных заболеваний [15]. Расчет проводился с учетом вероятной распространенности основных изучаемых исходов по актуальным данным ВОЗ на момент исследования: табакокурение – 39,5%, АГ – 33,3%, избыточная масса тела и ожирение – 62,0% [9]. За уровень погрешности результата было принято 3%. С учетом кластерного характера выборки использовалось значение дизайн-эффекта, равное 2, то есть полученное расчетное число участников было увеличено в 2 раза, чтобы скомпенсировать возможное влияние группирующего эффекта на распространенность и особенности изучаемых исходов. В результате было выбрано наибольшее значение выборки с учетом 95%-го доверительного интервала (ДИ) – 2 047 чел. Принимая во внимание возможные потери данных, окончательный размер выборки был увеличен на 20% (до 2 456 чел.). Дизайн исследования – одномоментное кросс-секционное. Методы исследования: анонимный анкетный опрос, тонометрия, измерение веса, роста и окружности талии.

При разработке анкеты использовался инструмент STEPS ВОЗ [16]. Типовая модель инструмента STEPS была адаптирована и сокращена без потери и искажения структуры и содержания. Анкета включала 15 вопросов по следующим позициям: демографические показатели (пол, возраст), сведения об образовании, статус курения, уровень употребления алкоголя, овощей и фруктов, продолжительность ежедневной ходьбы, осведомленность о наличии АГ, а также сведения о приеме АГП. Кроме того, анкета предполагала регистрацию объективных данных: уровень АД, рост, вес, окружность талии. Вопрос о курении выделял лиц, курящих ежедневно (хотя бы одну сигарету практически каждый день в течение месяца или более) и не каждый день. Уровень употребления алкоголя считался рискованным при приеме более 10 стандартных доз в неделю для мужчин и более 5 стандарт-

Рисунок 1. Возрастная структура респондентов исследования в сравнении с трудоспособным населением РФ



* – различие статистически значимо, $p < 0,0001$.

ных доз в неделю для женщин [17, 18]. Ключевой рекомендацией рационального питания является регулярное употребление овощей и фруктов (не менее 500 г в сутки (≥ 5 порций), без учета картофеля) [17], по крайней мере, по 200 г в день (2–3 порции) тех и других [19]. В данном исследовании ежедневное потребление менее 5 порций овощей и/или фруктов расценивалось как недостаточное. Измерение АД проводилось дважды на одной (любой) руке с перерывом не менее 3 минут. Учитывалось среднее из двух измерений. АГ определялась при уровне САД ≥ 140 мм рт. ст. и/или ДАД ≥ 90 мм рт. ст., или в случае приема АГП. Эффективность лечения оценивалась по доле лиц, достигших целевого АД ($< 140/90$ мм рт. ст.) среди всех принимающих АГП. О контроле АГ судили по доле лиц с целевым АД среди всех респондентов с АГ. На основании полученных измерений роста и веса рассчитывался ИМТ по формуле: $\text{ИМТ} = \text{масса тела (кг)} / \text{рост}^2 (\text{м}^2)$. Интерпретация ИМТ осуществлялась в соответствии с рекомендациями ВОЗ [20]. Критерием избыточной массы тела был ИМТ $\geq 25 \text{ кг/м}^2$, о предожирении свидетельствовал ИМТ $25\text{--}29,9 \text{ кг/м}^2$, ожирению соответствовал ИМТ $\geq 30 \text{ кг/м}^2$.

Статистическая обработка данных проводилась в программе Gretl-2015d. Количественные переменные представлялись в виде среднего значения и стандартного отклонения, в случае ненормального распределения – медианы и половины межквартильного размаха. Для анализа взаимосвязей между особенностями АГ с другими факторами (половозрастные характеристики, курение, злоупотребление алкоголем, ожирение, уровень образования) использовалось многофакторное регрессионное моделирование (линейная или логистическая регрессия). Степень ассоциации выражалась через скорректированные коэффициенты или отношения шансов (ОШ) с 95% ДИ. За статистическую значимость влияния изучаемых факторов принималось значение $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Уровень АД

Медиана САД в изучаемой выборке составила 124 мм рт. ст., медиана ДАД – 80 мм рт. ст. У мужчин средние уровни АД были выше, чем у женщин. По сравнению с общероссийскими данными средние значения АД были ниже, особенно у мужчин (табл. 1).

У респондентов с высшим образованием АД было статистически значимо ниже, чем у лиц с начальным и средним образованием: 120/72 мм рт. ст. против 125/77 мм рт. ст. (медианы).

При многофакторном анализе была подтверждена независимая ассоциация пола и образования респондентов с уровнем АД, а также самостоятельное влияние возраста, веса и употребления алкоголя. САД, скорректированное с учетом приема АГП, было закономерно выше в старших возрастных группах, у мужчин (на 8 мм рт. ст.), лиц с избыточной массой тела и при злоупотреблении алкоголем (на 3 мм рт. ст.). У лиц с высшим образованием скорректированное САД оставалось на 3,3 мм рт. ст. ниже (табл. 2). Употребление овощей, фруктов, уровень физической активности и статус курения не показали независимого влияния на уровень АД.

Взаимосвязь уровня образования и уровня АД была выявлена в целом ряде исследований [21–23]. Как правило, относительно низкий уровень образования рассматривается, как социальный маркер, ассоциированный с нездоровым питанием, курением, злоупотреблением алкоголем, высоким уровнем профессионального стресса и низким доходом. В настоящем исследовании уровень образования влиял на САД независимо от образа жизни респондентов, что позволяет говорить как о самостоятельном защитном эффекте высшего образования, так и о его взаимосвязи с экономическими и профессиональными факторами.

Распространенность АГ

Наличие АГ было выявлено у 40% респондентов (41% мужчин и 39% женщин), из них АГ 1-й степени – у 69%, АГ 2-й степени – у 22%, АГ 3-й степени – у 9%. Полученные показатели (общий и среди мужчин) оказались несколько ниже общероссийских данных (табл. 1). Также было выявлено закономерное увеличение частоты АГ с возрастом – с 7% среди лиц моложе 25 лет до 75% среди лиц 65 лет и старше.

При проведении многофакторного анализа была подтверждена независимая ассоциация веса, возраста и принадлежности к мужскому полу с диагнозом АГ (табл. 3). Недостаточное употребление овощей и фруктов также было ассоциировано с диагнозом АГ, однако эта взаимосвязь была статистически недостоверна. Убедительной ассоциации между наличием АГ и такими ФР, как зло-

Таблица 1. Особенности АГ среди работающего населения в сравнении с общей популяцией РФ

Показатель	СО*	РФ**
Медиана САД, мм рт. ст.	Всего	124
	Мужчины	126
	Женщины	120
Медиана ДАД, мм рт. ст.	Всего	80
	Мужчины	81
	Женщины	80
Распространенность АГ, %	Всего	39,8
	Мужчины	40,6
	Женщины	38,7
Осведомленность об АГ, %	Всего	75,7
	Мужчины	70,0
	Женщины	84,6
Осведомленность об АГ среди лиц, не получавших АГП, %	Всего	51,2
	Мужчины	49,4
	Женщины	55,7
Прием АГП среди всех лиц с АГ, %	Всего	50,3
	Мужчины	40,7
	Женщины	65,2
Прием АГП среди информированных о своем повышенном АД, %	Всего	65,9
	Мужчины	57,8
	Женщины	76,5
Эффективность лечения АГП, %	Всего	39,1
	Мужчины	33,3
	Женщины	44,7
Контроль АГ, %	Женщины	19,4
	Мужчины	13,4
	Женщины	28,8

* – СО – Свердловская область, данные настоящего исследования;

** – Данные исследования ЭССЕ-РФ (средние значения).

АГ – артериальная гипертензия, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, АГП – антигипертензивные препараты.

употребление алкоголем, курение и низкая физическая активность выявлено не было. Это могло быть следствием истинно слабого влияния перечисленных факторов в изучаемой выборке, а также результатом менее точной или предвзятой самооценки респондентов в процессе анкетирования. С другой стороны, у лиц с высшим образованием шансы иметь АГ были на 40% ниже, вне зависимости от образа жизни, пола, веса и возраста (табл. 3).

Осведомленность о наличии АГ

Среди всех лиц с АГ 76% были информированы о том, что у них имеется повышенное АД, 85% женщин и 70% мужчин. Другими словами, 24% респондентов с АГ впервые узнали о своем повышенном АД во время исследования. Информированными считались лица, которым медицинский работник ранее говорил о повышенном АД или которые принимали АГП. Полученные данные были немного выше результатов исследования ЭССЕ-РФ (табл. 1). Среди

лиц с АГ, не принимавших АГП, только 51% были осведомлены о повышенном АД (49% мужчин и 55% женщин), то есть половина из них впервые узнали о своем диагнозе во время исследования. По сравнению с данными 8-летней давности осведомленность об АГ в Свердловской области выросла в 1,5–2 раза (в 2007 году 50% респондентов знали об АГ, 34% мужчин и 62% женщин) [24].

Таблица 2. Факторы, независимо ассоциированные с уровнем систолического АД

Фактор	мм рт.ст.*	95% ДИ	p
Использование АГП	12,2	10,1–14,2	<0,001
Мужской пол	8,1	6,8–9,4	<0,001
Злоупотребление алкоголем	2,8	0,56–5,1	0,014
ИМТ (на 1 дополнительный кг/м ²)	0,6	0,43–0,75	<0,001
Возраст (на 1 дополнительный год)	0,4	0,27–0,39	<0,001
Высшее образование	–3,3	–4,6– –2,1	<0,001

* – скорректированные коэффициенты, многофакторная линейная регрессия с поправкой на гетероскедастичность. АД – артериальное давление, ДИ – доверительный интервал, АГП – антигипертензивные препараты, ИМТ – индекс массы тела.

Таблица 3. Факторы, независимо ассоциированные с диагнозом АГ

Фактор	ОШ*	95% ДИ	p
Избыточная масса тела и ожирение	2,5	2,04–3,06	<0,001
Недостаток овощей и фруктов в диете	1,28	0,97–1,68	0,08
Мужской пол	1,21	1,0–1,46	0,049
Возраст (на 1 дополнительный год)	1,07	1,06–1,08	<0,001
Высшее образование	0,6	0,49–0,76	<0,001

* – скорректированное отношение шансов, многофакторная логистическая регрессия. АГ – артериальная гипертензия, ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал.

Таблица 4. Факторы, независимо ассоциированные с осведомленностью об АГ

Фактор	ОШ*	95% ДИ	p
Выраженная АГ (АД $\geq 160/100$ мм рт.ст.)	2,5	1,65–3,78	<0,001
Избыточная масса тела и ожирение	1,96	1,39–2,78	<0,001
Высшее образование	1,55	1,01–2,40	0,048
Возраст (на 1 дополнительный год)	1,03	1,01–1,05	<0,001
Мужской пол	0,44	0,31–0,63	<0,001

* – скорректированное отношение шансов, многофакторная логистическая регрессия. АГ – артериальная гипертензия, АД – артериальное давление, ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал.

С другой стороны, среди тех, кто знал о своем диагнозе АГ и при этом не принимали АГП, у 44% на момент обследования было нормальное АД. У этих респондентов диагноз АГ мог быть установлен ошибочно, или медицинским работником было зафиксировано ситуационное повышение АД. С учетом этих данных показатель осведомленности о наличии АГ, полученный со слов респондентов, нельзя считать надежным эпидемиологическим критерием контроля заболевания.

При проведении многофакторного анализа была выявлена независимая ассоциация веса, возраста, высокого АД, принадлежности к мужскому полу и уровня образования с осведомленностью об АГ (табл. 4). Осведомленность была выше у респондентов более старшего возраста, лиц с избыточной массой тела и ожирением, и у лиц с АД $\geq 160/100$ мм рт.ст. (2-й и 3-й степени АГ). Мужчины знали о своем повышенном АД существенно реже, чем женщины (ОШ=0,44); наличие высшего образования было независимо ассоциировано с лучшей информированностью (ОШ=1,55) (табл. 4).

Таким образом, самым значимым фактором, влияющим на осведомленность об АГ (помимо возраста респондентов), было высокое (вероятно, симптомное) повышение АД, которое заставляло респондентов активнее искать медицинской помощи. Ассоциация избыточной массы тела и ожирения с лучшей информированностью об АГ может быть объяснена большей морбидностью таких пациентов и также более частым обращением за медицинской помощью. Лучшая осведомленность у лиц с высшим образованием могла быть следствием лучшей доступности медицинской помощи, более активной позицией в отношении контроля здоровья, а также собственным влиянием образования, однако подтверждение этих предположений выходило за рамки настоящего исследования.

Прием антигипертензивных препаратов

Антигипертензивные препараты принимали 50% респондентов с АГ, женщины чаще мужчин (65% против 41%), что было сопоставимо с результатами исследования ЭССЕ-РФ (табл. 1). По сравнению с данными 2007 г. прием АГП в Свердловской области вырос почти на 10% [24]. Также было выявлено закономерное увеличение частоты приема АГП с возрастом, с 26% в возрастной группе моложе 35 лет до 76% среди лиц старше 64 лет. Среди осведомленных об АГ респондентов АГП принимали 66% (78% женщин и 58% мужчин), при этом среди лиц с выраженной АГ (2-й и 3-й степеней) АГП принимали только 52% (61% женщин и 47% мужчин).

При проведении многофакторного анализа было подтверждено существенное отличие в приверженности к медикаментозному лечению АГ в зависимости от по-

ла: мужчины с ранее установленным диагнозом АГ в два раза реже принимали АГП по сравнению с женщинами (ОШ=0,49), независимо от возраста и наличия выраженной АГ (табл. 5). Убедительной ассоциации образа жизни и уровня образования с приемом АГП выявлено не было.

Эффективность лечения антигипертензивными препаратами

Доля лиц с АГ, принимавших АГП и достигших целевого уровня АД (<140/90 мм рт.ст.), составила 39%. У женщин эффективность лечения была выше, чем у мужчин (45% против 33%). Полученные результаты оказались примерно на 10% ниже общероссийских данных [11] (табл. 1). Показатель эффективности лечения АГ в Свердловской области вырос за 8 лет более чем в 5 раз (с 8 до 40%) [24], что отражает общую тенденцию в РФ [10], однако в целом остается недостаточным. В развитых странах число лиц с контролируемой АГ достигает 60–70% [25, 26]. Например, по данным исследования NHANES (2009–2012 гг.), в США целевой уровень АД регистрировался у 68,9% пациентов, принимающих АГП [12]. В Канаде показатель эффективности лечения АГ в 2009 году составлял 66% [27], к 2020 году его планируется увеличить до 78% [28].

У лиц с высшим образованием целевое АД встречалось значительно чаще (56% против 34% у лиц со средним и начальным образованием). Эта закономерность сохранялась с учетом поправки на образ жизни, пол и вес

Таблица 5. Факторы, независимо ассоциированные с приемом АГП у лиц с ранее установленной АГ

Фактор	ОШ*	95% ДИ	p
Возраст (на 1 дополнительный год)	1,05	1,03–1,07	<0,001
Выраженная АГ (АД ≥160/100 мм рт.ст.)	0,45	0,31–0,63	<0,001
Мужской пол	0,49	0,35–0,69	<0,001

* – скорректированное отношение шансов, многофакторная логистическая регрессия. АГП – антигипертензивные препараты, АГ – артериальная гипертония, АД – артериальное давление, ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал.

Таблица 6. Факторы, ассоциированные с целевым АД у лиц, принимавших АГП

Фактор	ОШ*	95% ДИ	p
Высшее образование	2,28	1,43–3,63	<0,001
Мужской пол	0,63	0,43–0,92	0,017
Избыточная масса тела и ожирение	0,48	0,29–0,79	0,004

* – скорректированное отношение шансов, многофакторная логистическая регрессия. АД – артериальное давление, АГП – антигипертензивные препараты, ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал.

ЭСПИРО
эплеренон

Для тех, кто любит жизнь всем сердцем!

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



акрихин

Информация для медицинских и фармацевтических работников

Снижает внезапную смертность на 1/3²
Снижает количество госпитализаций³
Улучшает функцию миокарда⁴

¹Инструкция по медицинскому применению препарата Эспиро

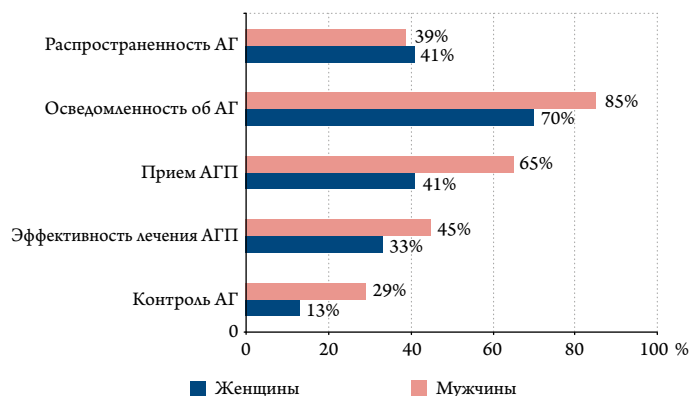
²Pitt B. Eur J Heart Fail. 2006;8:295–301.

³Zannadetal., N Engl J Med. (10.1056/NEJM oa 1009492) November 14, 2010

⁴Udelson JP, Circ. Heart Fail. 2010;3:347–353

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

Рисунок 2. Особенности эпидемиологии артериальной гипертензии в зависимости от пола респондентов



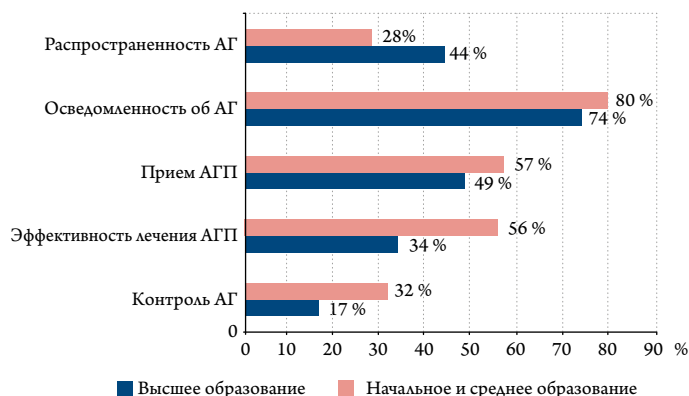
Различия статистически значимы (кроме распространенности АГ), $p < 0,05$.

респондентов: скорректированные шансы достичь целевого АД у более образованных лиц оставались в 2,3 раза выше вне зависимости от влияния других факторов. Мужской пол и избыточный вес были независимо ассоциированы с низкой эффективностью гипотензивной терапии (табл. 6). Убедительной взаимосвязи курения, употребления алкоголя, физической активности и диеты с эффективностью лечения АГ выявлено не было.

Выявленное самостоятельное влияние образования на эффективность лечения АГ в целом соответствует результатам российских и мировых исследований. В частности, в анализе распространенности АГ в России с 1993 по 2013 г. одним из факторов, связанных с недостаточной эффективностью терапии, был низкий образовательный уровень [10]. Защитное влияние высшего образования часто объясняется ассоциацией с более высоким уровнем благосостояния, что, в свою очередь, способствует здоровому образу жизни и поддержанию нормального уровня АД [23]. По данным Национального центра статистики здоровья США, уровень контроля АГ у лиц с высоким социально-экономическим статусом (доход более 400% прожиточного минимума) существенно выше (43,2% против 30,2%), чем у лиц с доходом ниже прожиточного минимума [28]. Помимо взаимосвязи с уровнем благосостояния, образование может обладать собственным защитным эффектом за счет формирования здоровых поведенческих установок и более осознанного отношения к лечению.

Влияние остальных факторов также вполне укладывается в общую картину заболевания и не противоречит данным мировой литературы. Худший контроль АГ у лиц с избыточным весом был вполне ожидаемым. Шальнова С.А. с соавт. в упомянутом ранее исследовании также отмечала роль ожирения как фактора, снижающего эффективность АГТ [10]. Низкая эффективность АГП у мужчин требует отдельного изучения, однако, скорее, является следствием гендерных особенностей поведения и влиянием профессио-

Рисунок 3. Особенности эпидемиологии артериальной гипертензии в зависимости от уровня образования респондентов



Все различия статистически значимы, $p < 0,05$.

нальных факторов, нежели обусловлена генетическими особенностями.

Контроль АГ

Среди общего числа лиц с АГ (принимающих и не принимающих АГП) контролируемое течение заболевания (уровень АД $< 140/90$ мм рт. ст.) наблюдалось у 19%, среди женщин чаще, чем среди мужчин (29% против 13%), что сопоставимо с общероссийскими результатами в исследовании ЭССЕ (табл. 1). Таким образом, подавляющее большинство ($4/5$) пациентов с АГ не имели целевых значений АД. Данные мировой литературы в целом демонстрируют аналогичную картину. Согласно систематическому обзору популяционных исследований по изучению эпидемиологии АГ, проведенных в 90 странах мира в 2005–2014 гг., контролируемое течение АГ наблюдалось только в 13,8% случаев. В странах с высоким уровнем дохода показатель контроля АГ был существенно выше по сравнению со странами с низким и средним доходом (28,4% против 7,7%) [3, 25, 26].

В настоящем исследовании неоптимальный популяционный контроль АГ прежде всего был связан с низкой информированностью о повышенном АД (у 24% респондентов АГ была выявлена впервые во время исследования; среди лиц, не принимавших АГП, только 49% знали о своем повышенном АД), что говорит о недостаточности охвата контингента бессимптомных лиц профилактической (скрининговой) тонометрией. Кроме того, контроль заболевания ухудшали низкая приверженность к АГТ (только 52% лиц с выраженной АГ принимали АГП), и низкая эффективность медикаментозной терапии (из принимавших АГП респондентов целевое АД наблюдалось только у 39%).

Заключение

Артериальная гипертензия была выявлена у 40% работающих лиц. Распространенность АГ была выше в стар-

ших возрастных группах, при избыточном весе и ожирении, у мужчин, а также у лиц с начальным и средним образованием. Среди лиц с АГ 76% знали о своем заболевании, а 50% принимали АГП. Среди всех пациентов с АГ только у 19% наблюдалось целевое АД (<140/90 мм рт. ст.), среди принимающих АГП целевого АД достигли 39%. По сравнению с женщинами мужчины были хуже осведомлены о наличии АГ, реже принимали АГП, у них реже наблюдалось целевое АД на фоне медикаментозного лечения (рис. 2). У лиц с высшим образованием наблюдались более низкие показатели САД, меньшая распространенность АГ, лучшая информированность о заболевании и лучшая эффективность АГТ вне зависимости от образа жизни (рис. 3).

В целом выявленные особенности эпидемиологии АГ сопоставимы с российскими и международными данными, что позволяет рассматривать профосмотры работающих граждан, как достаточно надежный инструмент изучения и мониторинга АГ. Именно в трудоспособном возрасте можно принципиально повлиять на сердечно-сосудистый прогноз, что является дополнительным аргументом для углубленного изучения АГ в этой группе населения. Настоящее исследование позволило выделить категорию лиц, которые особенно нуждаются в ранней диагностике и улучшении контроля АГ – работающих мужчин со средним и начальным образованием.

Исследование выявило ряд позитивных изменений по сравнению с эпидемиологическими данными 8-летней давности, в частности, повышение осведомленности населения о диагнозе АГ, а также увеличение числа пациентов с целевым АД на фоне приема АГП, что в целом согласуется с мировыми и российскими тенденциями улучшения диагностики и контроля этого заболевания. С другой стороны, у 44% респондентов, которым медработники ранее говорили о повышенном АД, наблюдалось нормальное АД без приема АГП, что может свидетельствовать о гипердиагностике заболевания. Так или иначе, распространенность АГ в РФ остается высокой, а общее число пациентов с достигнутым целевым АД – низким (около 20%).

В целом результаты исследования могут быть полезны для изучения сравнительной эпидемиологии АГ в гендерном и социальном контексте, а также при планировании профилактических и лечебных программ, направленных на улучшение контроля заболевания как в общей популяции, так и среди работающего населения. С учетом выявленного сильного независимого влияния уровня образования на эпидемиологию АГ, можно рекомендовать этот параметр для изучения и мониторинга заболевания наряду с классическим ФР. Требуется дальнейшего изучения механизма, посредством которого образование предотвращает заболеваемость и улучшает течение АГ. В частности, является ли более высокий уровень образования самостоятельным защитным фактором или же он выступает как маркер, ассоциированный с более высоким уровнем дохода и/или относительно низким уровнем профессионального стресса.

Ограничения исследования

Исследование проводилось на выборке работающего населения индустриального региона, то есть все респонденты были активно вовлечены в трудовую деятельность в рамках крупных предприятий и организаций. В социальном смысле подобная выборка отличается от трудоспособного населения в целом, кроме того, среди респондентов было сравнительно много лиц 45–49 лет, поэтому на общую популяцию результаты исследования следует экстраполировать с осторожностью. Одномоментный характер исследования не позволяет однозначно говорить о причинно-следственной связи между более высоким уровнем образования и улучшением эпидемиологии АГ, тем не менее выявленная ассоциация может служить ориентиром для дальнейших наблюдательных и экспериментальных исследований.

Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов.

Статья поступила 28.01.19

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Lim SS, Vos T, Flaxman AD, Danaei G, Shibuya K, Adair-Rohani H et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* (London, England). 2012;380(9859):2224–60. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61766-8
2. Forouzanfar MH, Liu P, Roth GA, Ng M, Biryukov S, Marczak L et al. Global Burden of Hypertension and Systolic Blood Pressure of at Least 110 to 115 mm Hg, 1990–2015. *JAMA*. 2017;317(2):165–82. DOI: 10.1001/jama.2016.19043
3. Mills KT, Bundy JD, Kelly TN, Reed JE, Kearney PM, Reynolds K et al. Global Disparities of Hypertension Prevalence and Control—Clinical Perspective: A Systematic Analysis of Population-Based Studies From 90 Countries. *Circulation*. 2016;134(6):441–50. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018912
4. Danaei G, Finucane MM, Lin JK, Singh GM, Paciorek CJ, Co an MJ et al. National, regional, and global trends in systolic blood pressure since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 786 country-years and 5.4 million participants. *The Lancet*. 2011;377(9765):568–77. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)62036-3
5. Olsen MH, Angell SY, Asma S, Boutouyrie P, Burger D, Chirinos JA et al. A call to action and a lifecourse strategy to address the global burden of raised blood pressure on current and future generations: the Lancet Commission on hypertension. *The Lancet*. 2016;388(10060):2665–712. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31134-5

6. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, Anderson SG, Callender T, Emberson J et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet*. 2016;387(10022):957–67. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01225-8
7. Ford ES, Ajani UA, Croft JB, Critchley JA, Labarthe DR, Kottke TE et al. Explaining the Decrease in U.S. Deaths from Coronary Disease, 1980–2000. *New England Journal of Medicine*. 2007;356(23):2388–98. DOI: 10.1056/NEJMsa053935
8. Fagard R, Grassi G, Hall J, Harrap S, Lindholm L, Schiffrin E et al. International Society of Hypertension Low and Middle Income Countries Committee: Review of the Goals of the Committee and of 5 years of ISH activities in Low and Middle Income Countries. *Journal of Hypertension*. 2010;28(3):635–6. DOI: 10.1097/01.hjh.0000368700.79444.c1
9. World Health Organization. Noncommunicable diseases country profiles 2014. -Geneva: WHO;2014. - 210 p. ISBN 978-92-4-150750-9
10. Shalnova S.A., Deev A.D., Balanova Yu.A., Kapustina A.V., Konstantinov V.V., Muromtseva T.A. et al. Trends of arterial hypertension in Russia: is there a progress in prescription of antihypertensive therapies? (results of studies in 1993–2013). *Russian Heart Journal*. 2015;14(6):389–96. [Russian: Шальнова С. А., Деев А. Д., Баланова Ю. А., Капустина А. В., Константинов В. В., Муромцева Т. А. и др. Динамика артериальной гипертонии в России: есть ли прогресс в назначении антигипертензивной терапии? (результаты исследований 1993–2013 гг.). Сердце: Журнал для практикующих врачей. 2015;14(6):389–96]
11. Boytsov S.A., Balanova Yu.A., Shal'nova S.A., Deev A.D., Artamonova G.V., Gatagonova T.M. et al. Arterial hypertension among persons aged 25–64: prevalence, awareness, treatment and control. By the data from ECCD. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2014;13(4):4–14. [Russian: Бойцов С. А., Баланова Ю. А., Шальнова С. А., Деев А. Д., Артамонова Г. В., Гаганонова Т. М. и др. Артериальная гипертония среди лиц 25–64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль по материалам исследования ЭССЕ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014;13(4):4–14]. DOI: 10.15829/1728-8800-2014-4-4-14
12. Egan BM, Li J, Hutchison FN, Ferdinand KC. Hypertension in the United States, 1999 to 2012: Progress Toward Healthy People 2020 Goals. *Circulation*. 2014;130(19):1692–9. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.010676
13. Federal state statistics service. Population of the Russian Federation by gender and age as of January 1, 2015. 2015. [Russian: Федеральная служба государственной статистики. Численность населения Российской Федерации по полу и возрасту на 1 января 2015 года.] [Internet] 2015. Available at: https://www.gks.ru/bgd/regl/B15_111/Main.htm
14. Schaffer RL, Mendenhall W, Ott L. Elementary survey sampling. -Boston: PWS-Kent;1990. - 390 p. ISBN 978-0-534-92185-9
15. Palipudi KM, Morton J, Hsia J, Andes L, Asma S, Talley B et al. Methodology of the Global Adult Tobacco Survey – 2008–2010. *Global Health Promotion*. 2016;23(2_suppl):3–23. DOI: 10.1177/1757975913499800
16. Balanova Yu.A., Imaeva A.E., Kontsevaya A.V., Shalnova S.A., Deev A.D., Kapustina A.V. et al. Epidemiological monitoring of risk factors of chronic non-communicable diseases in public health practice at the regional level. Boytsov S.A., editor -M.: National Research Centre for Preventive Medicine;2016. – 111 p. [Russian: Баланова Ю. А., Имаева А. Э., Концевая А. В., Шальнова С. А., Деев А. Д., Капустина А. В. и др. Эпидемиологический мониторинг факторов риска хронических неинфекционных заболеваний в практическом здравоохранении на региональном уровне. Методические рекомендации под редакцией С. А. Бойцова. –М.: ФГБУ «ГНИЦПМ» Минздрава России, 2016. – 111с. DOI: 10.17116/profmed2016metod01]
17. Boytsov S.A., Pogossova N.V., Bubnova M.G., Drapkina O.M., Gavrilova N.E., Yeganyan R.A. et al. Cardiovascular prevention 2017. National guidelines. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;23(6):7–122. [Russian: Бойцов С. А., Погосова Н. В., Бубнова М. Г., Драпкина О. М., Гаврилова Н. Е., Егян Р. А. и др. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации. Российский кардиологический журнал. 2018;23(6):7–122]. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-6-7-122
18. Babor T.F., Higgins-Biddle J.C., World Health Organization. Brief intervention for hazardous and harmful drinking : a manual for use in primary care. 2001; [WHO/MSD/MSB/01.6b. Av. at: <http://www.who.int/iris/handle/10665/67210>]
19. Authors/Task Force Members, Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *European Heart Journal*. 2012;33(13):1635–701. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs092
20. Obesity: preventing and managing the global epidemic: report of a WHO consultation. World Health Organization, editor -Geneva: World Health Organization;2000. - 253 p. ISBN 978-92-4-120894-9
21. Brummett BH, Babyak MA, Siegler IC, Shanahan M, Harris KM, Elder GH et al. Systolic Blood Pressure, Socioeconomic Status, and Biobehavioral Risk Factors in a Nationally Representative US Young Adult Sample. *Hypertension*. 2011;58(2):161–6. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.171272
22. Loucks EB, Abrahamowicz M, Xiao Y, Lynch JW. Associations of education with 30 year life course blood pressure trajectories: Framingham Offspring Study. *BMC Public Health*. 2011;11(1):139. DOI: 10.1186/1471-2458-11-139
23. Kiely DK, Gross AL, Kim DH, Lipsitz LA. The association of educational attainment and SBP among older community-living adults: the Maintenance of Balance, Independent Living, Intellect and Zest in the Elderly (MOBILIZE) Boston Study. *Journal of Hypertension*. 2012;30(8):1518–25. DOI: 10.1097/HJH.0b013e3283550fc0
24. Zakroeva A.G., Andriyanova O.V., Solodovnikov A.G., Lesnyak O.M. Comparative analysis of the prevalence of some chronic non-communicable diseases and their risk factors in the rural and urban populations of the Middle Ural Region. *Preventive Medicine*. 2013;16(6):94–102. [Russian: Закроева А. Г., Андриянова О. В., Солодовников А. Г., Лесняк О. М. Сравнительный анализ распространенности некоторых хронических неинфекционных заболеваний и их факторов риска в сельской и городской популяциях Среднего Урала. Профилактическая медицина. 2013;16(6):94–102]
25. Geldsetzer P, Manne-Goehler J, Marcus M-E, Ebert C, Zhumadilov Z, Wessleh CS et al. The state of hypertension care in 44 low-income and middle-income countries: a cross-sectional study of nationally representative individual-level data from 1.1 million adults. *The Lancet*. 2019;394(10199):652–62. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)30955-9
26. Zhou B, Danaei G, Stevens GA, Bixby H, Taddei C, Carrillo-Larco RM et al. Long-term and recent trends in hypertension awareness, treatment, and control in 12 high-income countries: an analysis of 123 nationally representative surveys. *The Lancet*. 2019;394(10199):639–51. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31145-6
27. Wilkins K, Campbell NRC, Joffres MR, McAlister FA, Nichol M, Quach S et al. Blood pressure in Canadian adults. *Health Reports*. 2010;21(1):37–46. PMID: 20426225
28. Campbell N, Young ER, Drouin D, Legowski B, Adams MA, Farrell J et al. A Framework for Discussion on How to Improve Prevention, Management, and Control of Hypertension in Canada. *Canadian Journal of Cardiology*. 2012;28(3):262–9. DOI: 10.1016/j.cjca.2011.11.008

Швец Д. А.¹, Поветкин С. В.²

¹ БУЗ Орловской области «Орловская областная клиническая больница», Орел, Россия

² ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, Курск, Россия

РОЛЬ ОСТАТОЧНЫХ СТЕНОЗОВ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ В ДИНАМИКЕ СОКРАТИТЕЛЬНОЙ ФУНКЦИИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА ПОСЛЕ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА

Цель исследования	Изучение динамики локальной систолодиастолической функции левого желудочка (ЛЖ) у больных с различными вариантами течения ишемической болезни сердца (ИБС) после перенесенного острого коронарного синдрома (ОКС) при наличии остаточных стенозов коронарных артерий (КА).
Материал и методы	В исследовании приняли участие 211 больных с ОКС. Все больные были разделены на 2 группы в зависимости от возникновения тяжелых сердечно-сосудистых осложнений (МАСЕ): 59 больных ИБС осложненного течения и 152 больных ИБС неосложненного течения. Эхокардиография выполнялась на сканере Philips iE33 с расчетом параметров систолической и диастолической функции ЛЖ. Количественный анализ функции ЛЖ осуществлялся в режиме доплеровской визуализации ткани (TDI) и методом отслеживания пятен серой шкалы ультразвукового изображения (STI).
Результаты	При осложненном течении ИБС выявлено снижение систолодиастолической функции ЛЖ. Установлено, что систолический пик продольной деформации переднеперегородочной стенки ЛЖ менее –12% ассоциируется с более выраженным коронарным атеросклерозом и осложненным вариантом течения ИБС. С помощью методов TDI и STI удалось выявить, что при неосложненном течении ИБС сократимость и диастолическая функция переднеперегородочной стенки ЛЖ улучшаются, сочетаясь с приростом сократимости нижнебоковой стенки ЛЖ. При осложненном течении ИБС сократимость и диастолическая функция передней стенки ЛЖ снижаются без прироста сократимости и диастолической функции нижней и нижнебоковой стенки ЛЖ (продольная систолическая деформация нижней стенки менее –11%). Причиной выявленных изменений может служить прогрессирующая ишемия миокарда передней стенки ЛЖ, несмотря на достаточное стентирование передней межжелудочковой артерии. Наличие гемодинамически значимых остаточных стенозов огибающей и правой КА увеличивает вероятность осложненного течения ИБС, особенно через 4 года наблюдения.
Заключение	Дисбаланс локальной сократимости передней, нижней и нижнебоковой стенок ЛЖ при осложненном течении ИБС связан с наличием остаточных стенозов КА и способствует снижению глобальной систолодиастолической функции ЛЖ. Полученные результаты могут стать основой для оптимизации рекомендаций по проведению чрескожных коронарных вмешательств у больных с многососудистым поражением КА.
Ключевые слова	Острый коронарный синдром; дисфункция левого желудочка
Для цитирования	Shvec D. A., Povetkin S. V. The Role of Residual Stenosis of the Coronary Arteries in the Dynamics Systolicdiastolic Left Ventricular Function after Acute Coronary Syndrome. Kardiologiia. 2020;60(2):33–40. [Russian: Швец Д. А., Поветкин С. В. Роль остаточных стенозов коронарных артерий в динамике систолодиастолической функции левого желудочка после острого коронарного синдрома. Кардиология. 2020;60(2):33–40].
Автор для переписки	Швец Денис Анатольевич. E-mail: denpost-card@mail.ru

Высокая сердечно-сосудистая смертность стимулирует исследователей искать причины и механизмы сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у больных ишемической болезнью сердца (ИБС). Особенно неблагоприятен прогноз у больных с острым коронарным синдромом (ОКС). По результатам многочисленных международных регистров GRACE, TIMI, CRUSAD, EHS-ACS и др. детально проработаны алгоритмы диагностики и лечения при ОКС [1, 2]. Реваскуляризация миокарда в раннем периоде ОКС – наиболее востребованная и развивающаяся

область интервенционной кардиологии. Прогностическая роль стентирования при ОКС очевидна – спасение миокарда, сохранение контрактильной функции и профилактика ремоделирования левого желудочка (ЛЖ). До сих пор дискутируются вопросы о временных рамках и методиках реваскуляризации миокарда у больных с ОКС и многососудистым поражением коронарных артерий (КА). Результаты исследований COMPLETE, PRAMI и CvL PRIT доказали целесообразность стентирования инфарктнесвязанной артерии вслед за ревас-

куляризацией инфарктсвязанной КА. Клинические рекомендации указывают на необходимость отсроченного стентирования инфарктсвязанных КА до выписки из стационара. Подобный подход снижал риск развития инфаркта миокарда (ИМ), кардиальной смерти и рефрактерной стенокардии [3–6]. Целесообразность реваскуляризации бессимптомных стенозов с неопределенной гемодинамической значимостью не доказана [7].

Гемодинамически значимые остаточные стенозы КА увеличивают риск развития ССО. Ишемия миокарда ЛЖ, обусловленная такими стенозами, приводит к прогрессированию систолодиастолической дисфункции. В большинстве исследований для оценки выраженности нарушений ЛЖ после перенесенного ОКС используют глобальные систолические и диастолические показатели эхокардиографии (ЭхоКГ). Имеется немного исследований, которые объясняют механизмы осложненного течения ИБС динамикой показателей локальной сократимости миокарда [8–10]. После появления доплеровской визуализации ткани (tissue Doppler imaging – TDI) и метода отслеживания пятен серой шкалы ультразвукового изображения (speckle tracking imaging – STI) исследователи получили неинвазивный и дешевый инструмент количественной оценки локальной систолодиастолической функции ЛЖ [11–15]. Используя количественные показатели локальной сократимости и расслабления миокарда, можно раскрыть причины глобальной систолодиастолической дисфункции ЛЖ, что позволит обнаружить наиболее неблагоприятные соотношения остаточных стенозов КА и оптимизировать лечение больных ИБС после перенесенного ОКС.

Цель исследования: изучение динамики локальной систолодиастолической функции у больных с различными вариантами течения ИБС после перенесенного ОКС при наличии остаточных стенозов КА.

Материал и методы

В исследовании приняли участие 211 больных с ОКС, находившихся на лечении в отделении неотложной кардиологии в период с 2011 по 2016 г. Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом Курского государственного медицинского университета. До включения в исследование у всех больных было получено письменное информированное согласие. Единственным критерием включения в исследование был нозологический: все больные при госпитализации имели ОКС. Диагноз был верифицирован (острый ИМ или нестабильная стенокардия) согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов [16]. Исключались больные с недостаточным качеством ультра-

звукового изображения сегментов ЛЖ, фибрилляцией предсердий, полной блокадой ножек пучка Гиса, эндокардиальной электрокардиостимуляцией.

Включенные в исследование больные были разделены на 2 группы в зависимости от течения ИБС. Критерием разделения на группы было появление одного из следующих осложнений – MACE (major adverse cardiac events): смерть вследствие кардиологических причин, повторный ОКС (нестабильная стенокардия, ИМ) [17]. В 1-ю группу включены 59 больных ИБС осложненного течения, во 2-ю группу – 152 больных ИБС неосложненного течения. Отслеживание случаев MACE проводилось проспективно, медиана наблюдения больных составила 62 [36,0; 71,0] мес.

ЭхоКГ выполняли на сканере Philips iE33 (Нидерланды) датчиком S5–1 (1,7–3,5 МГц). Сканирование и измерение основных параметров проводили из апикальных сечений ЛЖ. Основываясь на рекомендациях Американского общества эхокардиографии и Европейской ассоциации специалистов по методам визуализации сердечно-сосудистой системы [18], определяли следующие показатели: индекс объема левого предсердия (ЛП) в позиции на 4 камеры ЛЖ (индЛП, мл/м²), индекс конечного систолического объема ЛЖ (индКСОЛЖ, мл/м²). Все параметры объемов нормировали к площади поверхности тела, определенной по формуле R. D. Mosteller (1987). Фракцию выброса (ФВ) ЛЖ определяли по методу Симпсона (1989). При одновременной регистрации потоков на митральном клапане (МК) и на аорте определяли время изоволюмического расслабления (IVRT, мс), сокращения (IVST, мс) и время систолического потока (St, мс) ЛЖ. Рассчитывали индекс систолодиастолической дисфункции (Tei, ед.) – (IVRT+IVST)/St.

Регистрацию данных в режиме TDI осуществляли по стандартной методике в двух вариантах: исследование скорости движения кольца МК (основание передней створки в сечениях на 2 и на 3 камеры ЛЖ) и оценка деформации миокарда. При включении режима TDI получали кривую движения кольца МК в низкоскоростном (тканевом) диапазоне, по которой измеряли систолическую и раннюю диастолическую скорости движения кольца клапана (S, e', см/с). При регистрации данных в режиме TDI для последующего анализа деформации миокарда использовали качественное двухмерное изображение ЭхоКГ. Полученные изображения архивировали на CD. С помощью пакета программ QLAB 7.1 осуществлялась обработка полученных данных. Все изображения плохого качества выбраковывали. Постобработка данных проводилась модулями SQ и TMQA программы QLAB. В данном режиме получали кривую, по которой измеряли пиковую скорость продольной систолической деформации (strain long).

Исследование методом STI проведено из апикальных сечений ЛЖ. В режиме STI измеряли систолический пик продольной деформации, время до пика продольной деформации и величину скорости позднедиастолического пика деформации изучаемого сегмента ЛЖ. Систолическую и диастолическую функцию передней стенки ЛЖ определяли по параметрам TDI и STI среднего сегмента переднеперегородочной стенки, нижней стенки ЛЖ по параметрам базального сегмента нижней стенки ЛЖ.

Для оценки динамики изучаемых показателей рассчитывали процентную разницу: (конечная величина показателя – исходная величина показателя)/исходная величина показателя $\times 100\%$, (%).

Селективную коронарографию (КГ) выполняли по стандартной методике М.Р. Judkins (1967) на ангиографической установке Philips. В 1-й группе больных выполнено 52 (88,1%) КГ, во 2-й группе – 118 (77,6%). Гемодинамически значимыми стенозами считали уменьшение внутреннего диаметра КА по данным КГ на 70% и более.

Статистический анализ данных проводили при помощи программы STATISTIKA 13. Для статистической обработки полученных данных использовали методы параметрической и непараметрической статистики. В случае нормального распределения (для оценки применяли критерий Колмогорова–Смирнова) при определении значимости различия между средними величинами – критерий Стьюдента с поправкой Бонферрони при множественных сравнениях. В отсутствие нормального распределения признака проводили сравнение с помощью U-теста Манна–Уитни. Данные в таблицах представлены в виде среднего и стандартного отклонения ($M \pm SD$) или медианы и межквартильного интервала [25-й процентиль; 75-й процентиль]. При сравнении частот использовался хи-квадрат и коэффициент Фишера с поправкой Йетса. Оценку влияния изучаемых параметров на выживаемость больных без МАСЕ проводили при помощи построения кривых выживаемости Каплана–Мейера. Различия эмпирических функций выживаемости для изучаемых групп больных оценивали путем расчета критерия Гехана–Вилкоксона. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Таблица 1. Нозологическая характеристика больных ИБС

Показатель	Осложненное течение ИБС (n=59)	Неосложненное течение ИБС (n=152)	p
Нестабильная стенокардия	21 (35,6%)	45 (29,6%)	>0,05
Передний ИМ	Не-Q Q	27 (17,8%) 22 (14,5%)	>0,05 >0,05
Нижний ИМ	Не-Q Q	31 (20,3%) 27 (17,8%)	>0,05 >0,05

ИБС – ишемическая болезнь сердца; ИМ – инфаркт миокарда.

Таблица 2. Клиническая характеристика больных ИБС

Показатель	Осложненное течение ИБС (n=59)	Неосложненное течение ИБС (n=152)	p
Возраст, годы	59,1 $\pm$ 9,6	56,9 $\pm$ 10,4	>0,05
Пол	мужской женский	112 (73,7) 40 (26,3)	>0,05 >0,05
ИМТ, кг/м ²	28,4 $\pm$ 4,8	28,5 $\pm$ 4,7	>0,05
САД, мм рт. ст.	145 [125; 170]	140 [130; 160]	>0,05
ДАД, мм рт. ст.	90 [80; 100]	80 [80; 90]	>0,05
Факторы риска развития ИБС	наследственные АГ дислипидемия курение СД ИМ	58 (38,1) 114 (75) 31 (20,4) 74 (48,7) 17 (11,2) 19 (12,5)	>0,05 >0,05 >0,05 >0,05 0,005 0,02
Данные анамнеза	реваскуляризация ОНМК	7 (4,6) 12 (7,9)	>0,05 >0,05
Внекардиальный атеросклероз		5 (3,2)	0,03
Предшествующая стенокардия		80 (52,6)	>0,05
Предшествующая терапия	антиагреганты ингибитор АПФ/БРА β -АБ статины	24 (40,7) 26 (44,1) 38 (25) 16 (10,5)	0,002 0,02 >0,05 0,02
ХСН	I ФК II ФК III ФК	46 (30,3) 77 (50,6) 29 (19,1)	>0,05 >0,05 0,007
ОХС, ммоль/л	5,5 [4,4; 6,9]	5,5 [4,3; 6,5]	>0,05
ХС ЛВП, ммоль/л	1,12 [0,96; 1,23]	1,13 [1,0; 1,28]	>0,05
ХС ЛНП, ммоль/л	3,9 [2,4; 4,9]	3,8 [2,4; 4,6]	>0,05
Эритроциты, $10^{12}/л$	4,4 $\pm$ 0,48	4,5 $\pm$ 0,43	>0,05
Гемоглобин, г/л	145 [133; 155]	148 [138; 157]	>0,05
Лейкоциты, $10^9/л$	8,5 [7,3; 10,4]	9,6 [7,2; 12,6]	0,02
СОЭ, мм/ч	16,2 $\pm$ 9,5	15,6 $\pm$ 10,7	>0,05
Креатинин, ммоль/л	88,0 [75,5; 101,0]	84 [72,0; 96,0]	>0,05
Мочевая кислота, ммоль/л	392 [299; 460]	334 [275; 441]	<0,03
Глюкоза, ммоль/л	6,4 [5,8; 8,6]	6,3 [5,7; 7,6]	>0,05
Положительные тропонины	29 (49,1)	82 (53,9)	>0,05
ЧСС, уд/мин	70 [64; 80]	72 [63; 84]	>0,05
QRS, мс	96 [90; 106]	96 [88; 102]	>0,05
Q–Tс, мс	421,3 $\pm$ 27,4	419,9 $\pm$ 24,5	>0,05

Данные представлены в виде абсолютного числа (%), $M \pm SD$ или медианы [25-й процентиль; 75-й процентиль]. ИБС – ишемическая болезнь сердца; ИМТ – индекс массы тела; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; АГ – артериальная гипертензия; СД – сахарный диабет; ИМ – инфаркт миокарда; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; АПФ – ангиотензинпревращающий фермент; БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II; β -АБ – бета-адреноблокаторы; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ФК – функциональный класс; ОХС – общий холестерин; ХС ЛВП – холестерин липопротеинов высокой плотности; ХС ЛНП – холестерин липопротеинов низкой плотности; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; ЧСС – частота сердечных сокращений; QRS – длительность интервала QRS на электрокардиограмме; Q–Tс – длительность скорректированного интервала Q–T на электрокардиограмме.

Результаты

Нозологическая характеристика обследуемых больных ИБС представлена в табл. 1. Как видно из табл. 1, группы больных ИБС сопоставимы по нозологиям.

В табл. 2 представлена клиническая характеристика исследуемых больных, включенных в исследование.

Как видно из табл. 2, в анамнезе больных ИБС осложненного течения чаще выявлялись перенесенный ИМ, внекардиальный атеросклероз и сахарный диабет. Отличия по факторам риска развития ИБС установить не удалось. Больные ИБС осложненного течения имели более высокий функциональный класс хронической сердечной недостаточности и чаще принимали препараты основных классов. При оценке лабораторных данных обращают внимание более низкое содержание лейкоцитов и увеличение уровня мочевой кислоты в крови у больных 1-й группы.

Следствием прогрессирующего коронарного атеросклероза и ишемии миокарда являются нарушение контрактильной функции миокарда и диастолического заполнения ЛЖ. В табл. 3 представлена динамика основных параметров ЭхоКГ исследуемых больных.

Согласно приведенным данным, при осложненном течении ИБС происходит расширение полостей ЛЖ и ЛП, что является следствием увеличения конечного диастолического давления. Значительно снижается глобальная систолодиастолическая функция ЛЖ. Снижение ФВ ЛЖ выявлено только при осложненном течении ИБС. Медиана дельта% ФВ ЛЖ при осложненном течении ИБС составила $-8,6 [-21; 1,9]$; $p=0,004$.

Тканевая доплерография позволяет детализировать выявленные изменения глобальных показателей, оценив

Таблица 3. Динамика основных эхокардиографических параметров больных ИБС

Показатель		Осложненное течение ИБС (n=59)	Неосложненное течение ИБС (n=152)	p
индКСОЛЖ, мл/м ²	исходно	20 [13,9; 26,5]	17,4 [12,3; 24]	>0,05
	повторно	25,7 [17; 39,2]***	17,0 [13,9; 23,6]	0,0001
ФВ ЛЖ, %	исходно	63 [54; 70]	65 [57; 70]	>0,05
	повторно	59 [47; 65]***	64 [56; 69]	0,0001
ИНЛС, ед.	исходно	1,25 [1,0; 1,5]	1,1 [1,0; 1,37]	0,02
	повторно	1,25 [1,0; 1,75]	1,1 [1,0; 1,37]	0,009
индЛП, мл/м ²	исходно	35 [28; 41,8]	31,3 [26; 38,1]	0,04
	повторно	37,4 [30,5; 45,3]	31,4 [25,2; 39,8]	0,0009
Tei, ед.	исходно	0,46 [0,4; 0,53]	0,42 [0,35; 0,49]	0,03
	повторно	0,51 [0,44; 0,57]*	0,43 [0,36; 0,53]	0,0002

Различия по сравнению с исходными данными статистически значимы (* – $p<0,05$; ** – $p<0,01$; *** – $p<0,001$). ИБС – ишемическая болезнь сердца; индКСОЛЖ – индекс конечного систолического объема левого желудочка; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; индЛП – индекс объема левого предсердия; ИНЛС – индекс нарушения локальной сократимости; Tei – индекс систолодиастолической дисфункции левого желудочка.

функцию каждой стенки ЛЖ. В табл. 4 представлена динамика основных параметров скорости движения кольца МК, оценивающих глобальную систолическую и диастолическую функции ЛЖ.

Как видно из табл. 4, снижение систолической и диастолической функции переднеперегородочной стенки ЛЖ характерно для больных ИБС осложненного течения. Особенно значительно сниженной оказалась скорость раннего диастолического движения кольца МК переднеперегородочной стенки ЛЖ. Медиана дельта% e' в группе осложненного течения ИБС составила $-10,6 [-23,5; 5,0]$; $p=0,004$. Различия в группах выявлено

Таблица 4. Показатели скорости движения кольца митрального клапана больных ИБС

Показатель			Осложненное течение ИБС (n=59)	Неосложненное течение ИБС (n=152)	p
Переднеперегородочная стенка ЛЖ	S, см/с	исходно	5,4±1,0	5,6±1,0	>0,05
		повторно	5,1±1,3*	5,7±1,1	0,03
	e', см/с	исходно	4,9±1,2*	5,6±1,5	0,03
		повторно	4,4±1,4**	5,5±1,5	0,003
Нижнебоковая стенка ЛЖ	S, см/с	исходно	6,2 [5,4; 7,8]	7,0 [6,1; 8,1]	0,01
		повторно	6,4 [5,3; 7,7]	7,6 [6,5; 9,2]**	0,005
	e', см/с	исходно	6,4±2,2	7,8±2,8	0,001
		повторно	6,2±2,6	7,9±2,8	0,0003
Нижняя стенка ЛЖ	S, см/с	исходно	6,4±1,4	6,8±1,3	>0,05
		повторно	6,2±1,5	7,1±1,4*	0,002
	e', см/с	исходно	5,1 [3,9; 6,1]	5,7 [4,5; 7,7]	0,006
		повторно	4,9 [4,0; 6,5]	6,2 [4,8; 7,8]	0,002

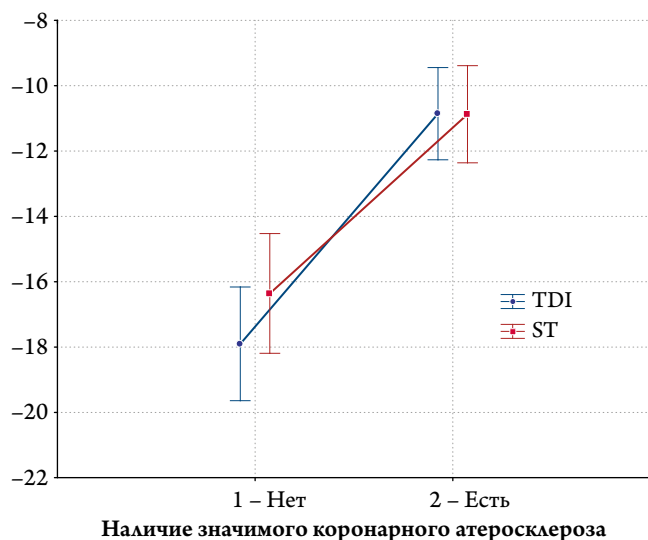
Различия по сравнению с исходными данными статистически значимы (* – $p<0,05$; ** – $p<0,01$). ИБС – ишемическая болезнь сердца; ЛЖ – левый желудочек.

Таблица 5. Показатели систолической и диастолической функции среднего сегмента переднеперегородочной стенки ЛЖ методом отслеживания пятен серой шкалы ультразвукового изображения

Показатель		Осложненное течение ИБС (n=28)	Неосложненное течение ИБС (n=91)	p
Продольная деформация, %	исходно	-14,4 [-17,1; -10,7]	-14,9 [-19,2; -9,2]	>0,05
	повторно	-12,7 [-15,8; -8,3]	-16,3 [-19,2; -12,0]*	0,03
Время до пика деформации, мс	исходно	325 [301; 346]	332 [292; 356]	>0,05
	повторно	321 [295; 349]	336 [208; 439]	>0,05
Скорость деформации пика а, с ⁻¹	исходно	1,16±0,37	1,16±0,41	>0,05
	повторно	1,1±0,4	1,35±0,5*	0,03

Различия по сравнению с исходными данными статистически значимы (* – $p<0,05$). ЛЖ – левый желудочек; ИБС – ишемическая болезнь сердца; скорость деформации пика а – скорость позднего диастолического пика деформации изучаемого сегмента ЛЖ.

Рисунок 1. Продольная систолическая деформация среднего сегмента переднеперегородочной стенки левого желудочка в зависимости от выраженности коронарного атеросклероза передней межжелудочковой ветви (менее 70% или более 70%)



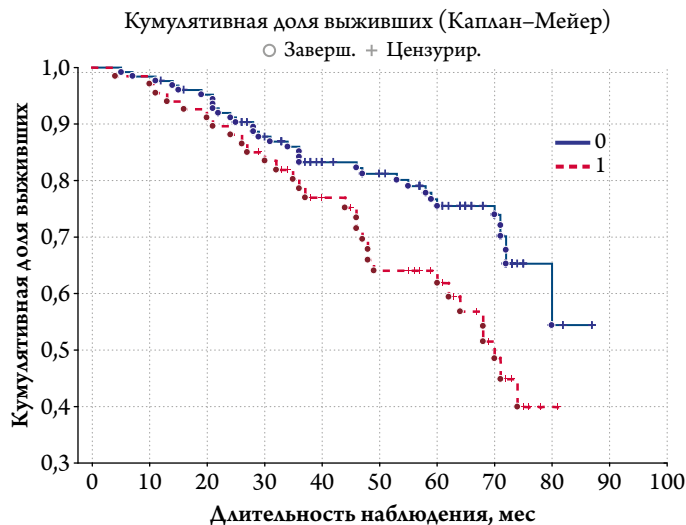
не только по динамике показателей, но и при сравнении конечных величин.

В табл. 5 представлены показатели функции передней стенки ЛЖ у больных ИБС, полученные посредством исследования среднего сегмента переднеперегородочной стенки ЛЖ методом STI.

Приведенные данные свидетельствуют, что при неосложненном течении ИБС увеличивается сократимость и улучшается диастолическая функция передней стенки ЛЖ. Таким образом, при повторном исследовании все параметры между группами существенно различаются. При сравнении исходных и повторно измеренных параметров систолы и диастолы сегментов нижней стенки ЛЖ статистически значимых различий между группами не выявлено.

Проведено сравнение продольной систолической деформации среднего сегмента переднеперегородочной стенки ЛЖ в зависимости от выраженности коронарного атеросклероза (рис. 1). По графику TDI: при отсутствии значимого атеросклероза (1) значение продольной деформации –16,9%, при наличии значимого атероскле-

Рисунок 2. Кривые Каплана–Мейера, демонстрирующие выживаемость больных ИБС без МАСЕ в зависимости от наличия гемодинамически значимых остаточных стенозов ОА и ПКА



0 – нет гемодинамически значимых остаточных стенозов ОА и ПКА. 1 – выявлены гемодинамически значимые остаточные стенозы ОА и ПКА (хи-квадрат =5,2; $p=0,02$). Число больных без остаточных стенозов 123, из них осложненное течение ИБС у 36 (29,3%). Число больных с остаточным стенозом ОА и ПКА – 49; из них осложненное течение у 24 (48,9%). ИБС – ишемическая болезнь сердца; МАСЕ – major adverse cardiac events (неблагоприятные сердечные события); ОА – огибающая артерия; ПКА – правая коронарная артерия.

роза (2) –10,8%. По графику ST: –16,2% и –10,9% соответственно.

Как видно на рис. 1, снижение сократимости среднего сегмента переднеперегородочной стенки ЛЖ менее –12% ассоциируется с более выраженным коронарным атеросклерозом. При сравнении дельта% продольной деформации среднего сегмента переднеперегородочной стенки ЛЖ выявлена разнонаправленная динамика: снижение при осложненном течении (–13,9 [–38,3; 5,5]) и увеличение при неосложненном (–12,7 [–6,9; 44,3]); $p=0,003$.

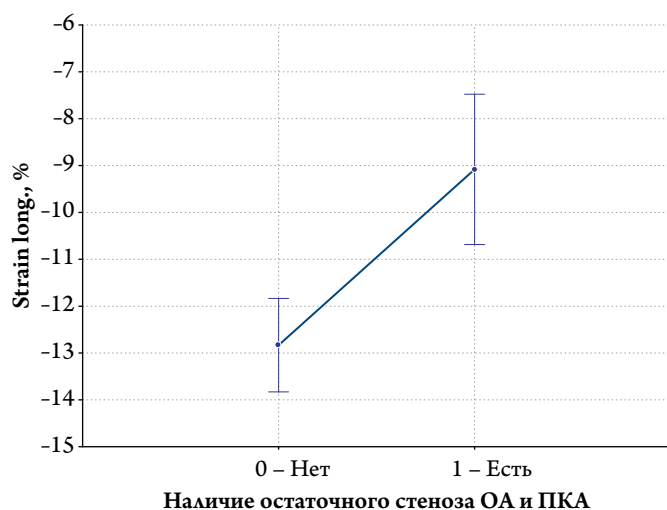
Причиной осложненного течения ИБС является прогрессирование атеросклероза КА. В табл. 6 представлены

Таблица 6. Число исследуемых больных с ИБС, имеющих значимые (исходно) и остаточные (после ЧКВ) стенозы КА, n (%)

Показатель		Осложненное течение ИБС (КГ, n=52)	Неосложненное течение ИБС (КГ, n=118)	P
ПМЖВ	значимые стенозы	35 (67,3)	63 (53,3)	0,03
	остаточные стенозы	15 (42,8)	22 (34,9)	>0,05
ОА	значимые стенозы	18 (34,6)	35 (29,6)	>0,05
	остаточные стенозы	15 (83,3)	22 (62,8)	0,007
ПКА	значимые стенозы	29 (55,8)	49 (41,5)	0,02
	остаточные стенозы	17 (58,6)	17 (34,6)	0,006

Остаточные стенозы – количество и доля значимых нестентированных стенозов из общего количества значимых стенозов.

Рисунок 3. Систолический пик продольной деформации базального сегмента нижней стенки ЛЖ в зависимости от наличия остаточных стенозов ОА и ПКА у больных ИБС



При отсутствии остаточных стенозов ОА и ПКА (0) величина продольной деформации –12,9%, при наличии остаточных стенозов (1) –9,0%.

strain long, % – систолический пик продольной деформации базального сегмента нижней стенки ЛЖ ($p < 0,001$). ЛЖ – левый желудочек; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ОА – огибающая артерия; ПКА – правая коронарная артерия.

результаты КГ исследуемых больных в отношении значимых и остаточных стенозов КА.

Выявлено преобладание гемодинамически значимых стенозов только в передней межжелудочковой ветви (ПМЖВ). Именно в данной КА чаще проводилась реваскуляризация у больных 1-й группы (число остаточных стенозов одинаковое). В огибающей артерии (ОА) и правой коронарной артерии (ПКА) выявлено преобладание числа остаточных значимых стенозов, требующих реваскуляризации.

В группе осложненного течения выявлено существенно меньше больных, имеющих однососудистое поражение КА (48,9% против 69,8%; $p = 0,003$), и больше больных с трехсосудистым поражением КА (21,3% против 7,6%; $p = 0,003$). Различия при сравнении одно- и многососудистых поражений КА между группами были статистически значимыми (хи-квадрат = 5,2; $p = 0,02$).

Несмотря на реваскуляризацию миокарда, в случаях многососудистого поражения остаются гемодинамически значимые стенозы КА. Изучена зависимость наличия гемодинамически значимых остаточных стенозов КА и вероятности осложненного варианта течения ИБС. Остаточные стенозы ПМЖВ у больных не влияют на вероятность МАСЕ. На рис. 2 изображены кривые выживаемости без МАСЕ в зависимости от наличия остаточных стенозов ОА и ПКА.

Как видно из рис. 2, наличие гемодинамически значимых стенозов ОА и ПКА увеличивает вероятность ос-

ложненного течения ИБС. Особенно существенно кривые расходились через 4 года наблюдения.

Наличие остаточных стенозов ОА и ПКА предполагает снижение сократимости нижней стенки ЛЖ (рис. 3).

Согласно данным, представленным на рис. 3, наличие остаточных стенозов ОА и ПКА приводит к существенному снижению сократимости нижней стенки ЛЖ (систолический пик продольной деформации менее –11%).

Обсуждение

Риск развития тяжелых ССО увеличивается в зависимости от тяжести коронарного атеросклероза. В настоящее время повсеместно используются консервативная липидснижающая терапия и хирургические методы реваскуляризации миокарда (стентирование и шунтирование КА). Стентирование симптомзависимой КА используется у больных с ОКС по показаниям в первые 24 и 72 ч, что уменьшает ишемическую дисфункцию ЛЖ, улучшая тем самым выживаемость больных ИБС. По поводу необходимости стентирования остаточных стенозов КА, не связанных напрямую с текущим острым ишемическим процессом, мнения различны [6]. Доказана необходимость восстановления кровотока методом, обеспечивающим наиболее полную реваскуляризацию миокарда (класс рекомендаций и уровень доказательности IIA) [7]. При этом метод реваскуляризации миокарда определяется в зависимости от конкретной клинической ситуации. Одним из основных определяющих критериев является ФВ ЛЖ. В отношении времени отсроченного стентирования гемодинамически значимых инфарктнесвязанных артерий единого мнения нет. В настоящее время очевидно, что нет необходимости проводить полное стентирование КА в остром периоде ИМ (даже при кардиогенном шоке), но и повторная реваскуляризация при гемодинамически значимых остаточных стенозах должна быть осуществлена в короткие сроки [5]. Осложненное течение ИБС у больных зачастую было связано с многососудистым поражением КА. При изучении числа остаточных стенозов наиболее часто при осложненном течении ИБС встречались стенозы ПКА и ОА. Выявленное обстоятельство объясняется преобладанием больных с передними ИМ в 1-й группе, что предполагало более частое стентирование ПМЖВ. Отсроченное стентирование ОА и ПКА у больных 1-й группы осуществлялось недостаточно, что могло быть причиной увеличения количества ССО.

Снижение систолической и диастолической функции ЛЖ является тем маркером, по которому можно определить больных с неблагоприятным прогнозом. Собственно, эпизод больших ССО может являться как причиной, так и следствием систолодиастолической дисфункции ЛЖ. По результатам исследования, в группе осложненного течения ИБС существенно увеличивается

индКСОЛЖ, индЛП, индекс Tei. Значения данных параметров превышают принятые нормативы именно у больных 1-й группы [18]. В клинической практике чаще всего ориентируются на ФВ ЛЖ в качестве глобального систолического показателя и на e' митрального кольца как неинвазивного маркера, характеризующего уровень давления заполнения ЛЖ.

Для выяснения механизмов глобальной систолодиастолической дисфункции в своей работе мы использовали показатели, характеризующие нарушение функции отдельных стенок и сегментов ЛЖ. Наиболее доступной, простой в освоении и практическом применении методикой количественной оценки сегментарной функции является доплерография тканей. Исследуя скоростные параметры систолического и диастолического движения кольца МК в различных сечениях ЛЖ, можно получать информацию о систолодиастолической функции передней, нижней и боковой стенок ЛЖ в реальном времени. Полученные значения скорости движения кольца МК меньше приведенных в литературе, что связано с сочетанием гипертрофии и ишемической дисфункции ЛЖ [15]. Метод STI позволяет более специфично выявлять дисфункцию сегментов ЛЖ. В результате исследования выявлено существенное различие всех анализируемых параметров между группами при повторном изучении. Однако исследование боковой стенки часто бывает затруднительно. Поэтому методы TDI и STI дополняют друг друга.

Выявлена закономерность динамики изучаемых показателей: при неосложненном течении ИБС сократимость и диастолическая функция переднеперегородочной стенки ЛЖ улучшаются, что сочетается с приростом сократимости нижнебоковой стенки ЛЖ. При осложненном течении ИБС сократимость и диастолическая функция передней стенки ЛЖ снижаются без прироста сократимости и диастолической функции нижней и нижнебоковой стенки ЛЖ. Результатом выявленного дисбаланса, вероятно, является снижение ФВ в 1-й группе больных. Причина в том, что при осложненном течении ИБС число больных с передним ИМ и гемодинамически значимыми стенозами ПМЖВ преобладает. Несмотря на одинаковое число остаточных стенозов в группах, имеется, вероятно, более выраженный, диффузный атеросклеротический процесс в ПМЖВ. Именно так можно объяснить снижение сократимости передней стенки в группе осложненного течения ИБС при более частой реваскуляризации ПМЖВ в этой группе. Можно предположить, что риск МАСЕ после стентирования ПМЖВ снижается в меньшей степени, чем после реваскуляризации ОА и ПКА. Кроме того, способ реваскуляризации играет немаловажную роль. Известно, что восстановление кровотока в бассейне ПМЖВ

с помощью коронарного шунтирования улучшает выживаемость, а восстановление кровотока в бассейне ПКА и ОА устраняет симптомы заболевания [19]. С учетом роли остаточных стенозов ОА и ПКА в прогнозе, фактор недостаточного прироста сократимости нижней и нижнебоковой стенок ЛЖ имеет большое значение. Можно предположить, что снижение глобальной сократимости ЛЖ является следствием одновременного снижения сократимости передней стенки и недостаточного прироста или снижения сократимости нижнебоковой стенки ЛЖ. Увеличение сократимости нижней и нижнебоковой стенки не происходит по причине прогрессирования ишемии в областях миокарда, кровоснабжаемых ОА и ПКА. Аналогичная динамика прослеживается по диастолическим параметрам. При неосложненном течении ИБС выявлен прирост сократимости нижней и нижнебоковой стенок ЛЖ, даже несмотря на преобладание нижних ИМ. Причина увеличения сократимости в течение времени заключается в оптимальной реваскуляризации и меньшей степени атеросклероза ОА и ПКА. Полученные результаты, свидетельствующие о повышении числа МАСЕ у больных с остаточными стенозами ОА и ПКА, согласуются с результатами исследований COMPLETE, PRAMI и CvL PRIT [5]. В отличие от последних получены данные не только об увеличении числа летальных исходов и ИМ, но также о прогрессировании систолодиастолической дисфункции. Как показало исследование, стентирование ПМЖВ при многососудистом поражении КА менее эффективно в плане предупреждения МАСЕ, чем стентирование ОА и ПКА.

Проблема повторной реваскуляризации заключается в организационных аспектах оказания помощи больным с ОКС в Российской Федерации. Повторное отсроченное стентирование в течение одной госпитализации затруднительно по причине прогрессивно сокращающегося срока пребывания в стационаре при ОКС и ограничений при оплате фондом обязательного медицинского страхования повторного случая высокотехнологичной медицинской помощи. Таким образом, несмотря на указания в выписном эпикризе о необходимости повторного стентирования, отдельные больные по различным причинам не попадают на повторную реваскуляризацию. Кроме того, в большинстве случаев отсутствует возможность оценки гемодинамической значимости пограничных стенозов КА. С нашей точки зрения, при проведении стентирования инфарктзависимой артерии целесообразно в дополнение одновременно оценить гемодинамическую значимость остаточных стенозов КА. После стентирования ПМЖВ при наличии остаточных стенозов ОА и/или ПКА выявленное снижение продольной деформации передней стенки ЛЖ меньше –12% и нижней стенки меньше –11% может служить основанием для ранней повторной реваскуляризации.

Заключение

Дисбаланс локальной сократимости передней, нижней и нижнебоковой стенок левого желудочка при осложненном течении ишемической болезни сердца связан с наличием остаточных стенозов коронарных артерий и способствует снижению глобальной систолодиастолической функции левого желудочка. Полученные результаты могут

стать основой для оптимизации рекомендаций по проведению чрескожных коронарных вмешательств у больных с многосудистым поражением коронарных артерий.

Конфликт интересов авторами не заявляется.

Статья поступила 28.09.19

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Alnasser SMA, Huang W, Gore JM, Steg PhG, Eagle KA, Anderson FA et al. Late Consequences of Acute Coronary Syndromes: Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) Follow-up. The American Journal of Medicine. 2015;128(7):766–75. DOI: 10.1016/j.amjmed.2014.12.007
2. Erlikh A.D. The Registers of acute coronary syndromes – their types, characteristics and place in clinical practice. Annals of the Russian academy of medical sciences. 2012;67(4):30–9. [Russian: Эрлих А.Д. Регистры острых коронарных синдромов – их виды, характеристики и место в клинической практике. Вестник РАМН. 2012;67(4):30–9]. DOI: 10.15690/vramn.v67i4.196
3. Mehta SR, Wood DA, Storey RF, Mehran R, Bainey KR, Nguyen H et al. Complete Revascularization with Multivessel PCI for Myocardial Infarction. New England Journal of Medicine. 2019;381(15):1411–21. DOI: 10.1056/NEJMoa1907775
4. Gordeev I.G., Lebedeva A.Yu., Volov N.A., Grishina I.S., Semiozhina A.S. Surgical and endovascular myocardial revascularization in patients with multivessel lesions. Russian Journal of Cardiology. 2016;21(2):90–4. [Russian: Гордеев И.Г., Лебедева А.Ю., Воллов Н.А., Гришина И.С., Семиожиная А.С. Хирургическая и эндоваскулярная реваскуляризация миокарда у больных с многосудистым поражением. Российский кардиологический журнал. 2016;21(2):90–4]. DOI: 10.15829/1560-4071-2016-2-90-94
5. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). European Heart Journal. 2018;39(2):119–77. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx393
6. Shpektor A.V. Recommendations of the European society of cardiology for the treatment of acute myocardial infarction with ST-segment elevation 2017: what's new? Creative Cardiology. 2017;11(4):299–303. [Russian: Шпектор А.В. Рекомендации Европейского общества кардиологов по лечению острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST 2017 года: что нового? Креативная кардиология. 2017;11(4):299–303]
7. Neumann F-J, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. European Heart Journal. 2019;40(2):87–165. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy394
8. Krikunov P.V., Vasyuk Yu.A., Krikunova O.V. Prognostic significance of echocardiography after acute myocardial infarction. Part 1. Russian Journal of Cardiology. 2017;22(12):120–8. [Russian: Крикунов П.В., Васюк Ю.А., Крикунова О.В. Прогностическая значимость эхокардиографии после острого инфаркта миокарда. Часть 1. Российский кардиологический журнал. 2017;22(12):120–8]. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-12-120-128
9. Napan S, Kassim TA, Kumar S, Curry BH, Greenberg MD. Speckle Tracking-Derived Mitral Annular Velocities Predict Mortality in Patients with Acute Coronary Syndrome: Mitral Annular Velocities by Speckle Tracking in ACS. Echocardiography. 2012;29(5):560–7. DOI: 10.1111/j.1540-8175.2011.01642.x
10. Vaccar D.A., Podpalov V.P., Bulgac A.G. Assessment possibilities of deformation and the speed of myocardial deformation in acute coronary syndrome. Cardiology in Belarus. 2014;3(34):128–37. [Russian: Ваккар Д.А., Подпалов В.П., Булгак А.Г. Возможности оценки деформации и скорости деформации миокарда при остром коронарном синдроме. Кардиология в Беларуси. 2014;3(34):128–37]
11. Medvedev P.I., Alekhin M.N., Sidorenko B.A. Diagnostic Possibilities of Speckle-Tracking Echocardiography in Patients With Ischemic Heart Disease. Kardiologiya. 2016;56(2):79–84. [Russian: Медведев П.И., Алехин М.Н., Сидоренко Б.А. Диагностические возможности спекл-трекинг эхокардиографии у больных ишемической болезнью сердца. Кардиология. 2016;56(2):79–84]
12. Munk K, Andersen NH, Nielsen SS, Bibby BM, Botker HE, Nielsen TT et al. Global longitudinal strain by speckle tracking for infarct size estimation. European Journal of Echocardiography. 2011;12(2):156–65. DOI: 10.1093/ejehocardiography/jeq168
13. Choi J-O, Cho SW, Song YB, Cho SJ, Song BG, Lee S-C et al. Longitudinal 2D strain at rest predicts the presence of left main and three vessel coronary artery disease in patients without regional wall motion abnormality. European Journal of Echocardiography. 2009;10(5):695–701. DOI: 10.1093/ejehocardiography/jep041
14. Gjesdal O, Edvardse T. Tissue Doppler in Ischemic Heart Disease. In: Establishing Better Standards of Care in Doppler Echocardiography, Computed Tomography and Nuclear Cardiology Fleming RM, editor InTech;2011.
15. Marwick TH, Gillebert TC, Aurigemma G, Chirinos J, Derumeaux G, Galderisi M et al. Recommendations on the use of echocardiography in adult hypertension: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the American Society of Echocardiography (ASE). European Heart Journal – Cardiovascular Imaging. 2015;16(6):577–605. DOI: 10.1093/ehjci/jev076
16. Kimura K, Kimura T, Ishihara M, Nakagawa Y, Nakao K, Miyauchi K et al. JCS 2018 Guideline on Diagnosis and Treatment of Acute Coronary Syndrome. Circulation Journal. 2019;83(5):1085–196. DOI: 10.1253/circj.CJ-19-0133
17. Hammer Y, Jakobishvili Z, Hasdai D, Goldenberg I, Shlomo N, Einhorn M et al. Guideline-Recommended Therapies and Clinical Outcomes According to the Risk for Recurrent Cardiovascular Events After an Acute Coronary Syndrome. Journal of the American Heart Association. 2018;7(18):e009885. DOI: 10.1161/JAHA.118.009885
18. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. Journal of the American Society of Echocardiography. 2015;28(1):1–39.e14. DOI: 10.1016/j.echo.2014.10.003
19. Lupanov V.P. The treatment and management of patients with coronary heart disease after myocardial revascularization. Atherosclerosis and Dyslipidemias. 2016;1(22):15–21. [Russian: Лупанов В.П. Лечение и ведение пациентов с ишемической болезнью сердца после реваскуляризации миокарда. Атеросклероз и дислипидемии. 2016;1(22):15–21]

Чашкина М. И.¹, Козловская Н. Л.^{2,3}, Андреев Д. А.¹,
Ананичева Н. А.⁴, Быкова А. А.¹, Салпагарова З. К.¹, Сыркин А. Л.¹

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

² ГБУЗ «ГКБ им. А. К. Ерамишанцева» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

³ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (РУДН), Москва, Россия

⁴ ГБУЗ «ГКБ им. С. С. Юдина» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК ПОЗДНИХ СТАДИЙ У ПАЦИЕНТОВ С НЕКЛАПАННОЙ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ, ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ В КАРДИОЛОГИЧЕСКИЕ ОТДЕЛЕНИЯ

Цель	Оценка распространенности хронической болезни почек (ХБП) IIIб – V стадии и впервые выявленного устойчивого снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) <30 мл/мин/1,73 м ² у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) в клинической практике, а также уточнение особенностей назначения антикоагулянтной терапии.
Материал и методы	Исследование представляет собой ретроспективный анализ данных выписных эпикризов всех пациентов кардиологических отделений пяти стационаров Москвы с 1 июня 2016 г. по 31 мая 2017 г. На первичном этапе были включены все больные старше 18 лет с диагнозом ФП. На втором этапе из них были отобраны пациенты с поздними стадиями ХБП (IIIб – V) и впервые выявленным снижением СКФ (ВВС СКФ) менее 30 мл/мин/1,73 м ² .
Результаты	Из 9725 пациентов ФП диагностирована у 2983 (31%), из них СКФ <45 мл/мин/1,73 м ² выявлена у 27% (n=794) – доля больных с ХБП IIIб стадии составила 44% (n=349), с ВВС СКФ – 35% (n=278), с ХБП IV стадии – 15% (n=123), с ХБП V стадии – 6% (n=44). У 63% больных с ФП и СКФ <45 мл/мин/1,73 м ² диагностирована анемия, из них у 39% – средней и тяжелой степени. Из 794 пациентов с ФП и СКФ <45 мл/мин/1,73 м ² антикоагулянты были назначены 711 (89%), из них 53% – прямые пероральные антикоагулянты (ППОАК). Пациентам в группе ХБП IIIб стадии чаще назначался ривароксабан 15 мг (29%), в группе ХБП IV стадии и ХБП V стадии – варфарин (48 и 25% соответственно), в группе ВВС СКФ – апиксабан 10 мг/сут (16,2%).
Заключение	У каждого четвертого пациента с ФП выявлено снижение СКФ <45 мл/мин/1,73 м ² , из них 50% были рекомендованы ППОАК. Пациентам с СКФ <30 мл/мин/1,73 м ² в 42% случаев назначались ППОАК, в 27% – варфарин. Больным с ХБП V стадии ППОАК не назначались, в 50% случаев не рекомендован ни один из антикоагулянтов. Наиболее часто доза назначаемого антикоагулянта не соответствовала СКФ у больных с ВВС СКФ.
Ключевые слова	Фибрилляция предсердий; хроническая болезнь почек поздних стадий; прямые пероральные антикоагулянты; антагонисты витамина К, анемия
Для цитирования	Chashkina M. I., Kozlovskaya N. L., Andreev D. A., Ananicheva N. A., Bykova A. A., Salpagarova Z. K., Syrkin A. L. Prevalence of Advanced Chronic Kidney Disease in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation Hospitalized in Cardiology Departments. <i>Kardiologiya</i> . 2020;60(2):41–46. [Russian: Чашкина М. И., Козловская Н. Л., Андреев Д. А., Ананичева Н. А., Быкова А. А., Салпагарова З. К., Сыркин А. Л. Распространенность хронической болезни почек поздних стадий у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, госпитализированных в кардиологические отделения. <i>Кардиология</i> . 2020;60(2):41–46]
Автор для переписки	Чашкина Мария Игоревна. E-mail: vebmar@mail.ru

Фибрилляция предсердий (ФП) – одна из основных причин ишемического инсульта и других тромбоэмболических осложнений [1]. ФП и хроническая болезнь почек (ХБП) являются осложнениями одних и тех же фоновых заболеваний – артериальной гипертензии, сахарного диабета, атеросклероза. Почти у 30% лиц с ФП имеется ХБП и 10–15% пациентов с ХБП страдают ФП [2]. В Российской Федерации данные о распространенности ХБП при ФП ограни-

чены лишь несколькими небольшими исследованиями [3–5]. Актуальность изучения данной проблемы обусловлена рядом причин. Так, ХБП изменяет фармакокинетику и фармакодинамику многих лекарственных средств, влияя на эффективность терапии и приверженность к лечению, что имеет особое значение при осуществлении тромбопрофилактики при ФП [6, 7]. Антикоагулянтная терапия (АКТ) – важнейший фармакотерапевтический подход при ФП. Современ-

ные рекомендации отдают предпочтение прямым пероральным антикоагулянтам (ППОАК) перед антагонистами витамина К (АВК) на основании результатов нескольких рандомизированных исследований [8–10]. Эффективность и безопасность ППОАК подтверждена в подгруппах с ХБП различной степени тяжести, исключая лиц со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) менее 30 мл/мин/1,73 м² [11–13]. Тем не менее прямые ингибиторы фактора Ха ривароксабан и аписксабан на основании фармакокинетических исследований одобрены для использования при СКФ не менее 15 мл/мин/1,73 м² как препараты с низким почечным клиренсом [14]. Прямой ингибитор тромбина дабигатран, который выводится почками до 80%, может быть назначен только при СКФ более 30 мл/мин/1,73 м² [15, 16]. Особенности назначения ППОАК при поздних стадиях ХБП (СКФ ниже 45 мл/мин/1,73 м²) в нашей стране не изучались. Другая причина заключается в высокой распространенности анемии при ХБП [17], что сопровождается повышением риска геморрагических осложнений в данной популяции и влияет на принятие решения о проведении АКТ. Современная практика назначения АКТ при анемии и ФП исследована недостаточно.

Цель: оценка распространенности ХБП IIIб–V стадии и впервые выявленного устойчивого снижения СКФ (ВВС СКФ) <30 мл/мин/1,73 м² у пациентов с ФП в клинической практике, а также уточнение особенностей назначения АКТ.

Материал и методы

Исследование представляет собой ретроспективный анализ данных пациентов кардиологических отделений пяти стационаров Москвы, ориентированных на оказание преимущественно экстренной медицинской помощи. Изучены выписные эпикризы всех больных, госпитализированных с 1 июня 2016 г. по 31 мая 2017 г. На первичном этапе были включены все пациенты старше 18 лет с диагнозом ФП. На вторичном этапе из них были отобраны больные с поздними стадиями ХБП – IIIб (СКФ 45–30 мл/мин/1,73 м²), IV (СКФ 29–15 мл/мин/1,73 м²), V (СКФ <15 мл/мин/1,73 м²) и ВВС СКФ менее 30 мл/мин/1,73 м² (устойчивым называется снижение, зарегистрированное не менее чем в двух определениях в период госпитализации). ХБП диагностирована в соответствии с критериями KDIGO 2012, СКФ рассчитывалась по формуле CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) [18]. Больные были распределены в группу с ХБП при наличии этого диагноза в предшествующей медицинской документации или на основании содержания креатинина в сыворотке крови, исследованного не менее чем за 3 мес до настоящей госпитализации. Показания к АКТ определяли согласно российским и европейским рекомендациям по ФП с использованием шкал оценки риска развития тромбоэмболических осложнений (ТЭО) – CHA₂DS₂-VASc и риска кровотечений – HAS-BLED [15,

19]. Классификацию анемии проводили согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения [20]. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет).

Статистическую обработку данных осуществляли с использованием программы IBM SPSS Statistics v23. Для сравнения номинальных переменных приводится общее значение статистической достоверности для групп. В целях оценки достоверности различий между группами использовали критерий хи-квадрат. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

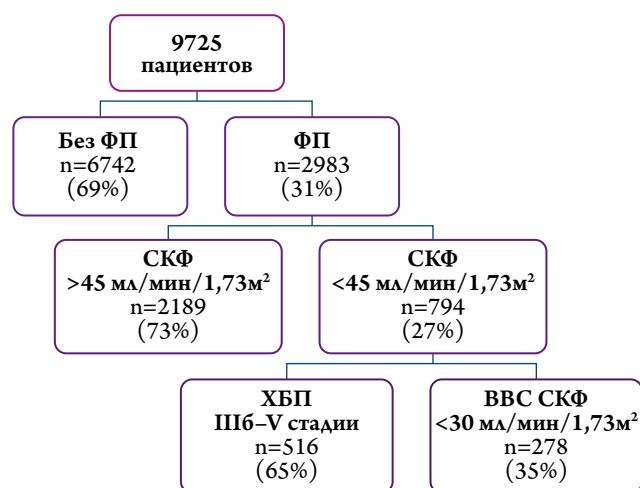
С 1 июня 2016 г. по 31 мая 2017 г. в кардиологические отделения госпитализированы 9725 пациентов. ФП диагностирована у 2983 (31%) из них, СКФ <45 мл/мин/1,73 м² выявлена у 27% (n=794, 47% мужчины). Из них у 516 (65%) человек диагностирована ХБП IIIб–V стадии, у 278 (35%) – ВВС СКФ (рис. 1).

Среди пациентов с ФП и СКФ <45 мл/мин/1,73 м² преобладали больные с ХБП IIIб стадии (44%) и ВВС СКФ (35%) (рис. 2).

У большинства пациентов с ФП имелась гипертоническая болезнь (n=2804, 94%), хроническая сердечная недостаточность (n=2117, 71%), ишемическая болезнь сердца (n=1938, 65%), у 686 (23%) – сахарный диабет 2-го типа.

У 63% больных с ФП и СКФ <45 мл/мин/1,73 м² диагностирована анемия, из них у 39% – средней и тяжелой степени (табл. 1). Всего среди пациентов с ХБП III стадии анемия выявлена у 207 (59%) больных, с ХБП IV стадии – у 110 (89%), с ХБП V стадии – у 43 (97%), с ВВС СКФ – у 145 (51%).

Рисунок 1. Распределение пациентов по наличию в анамнезе ФП и ХБП



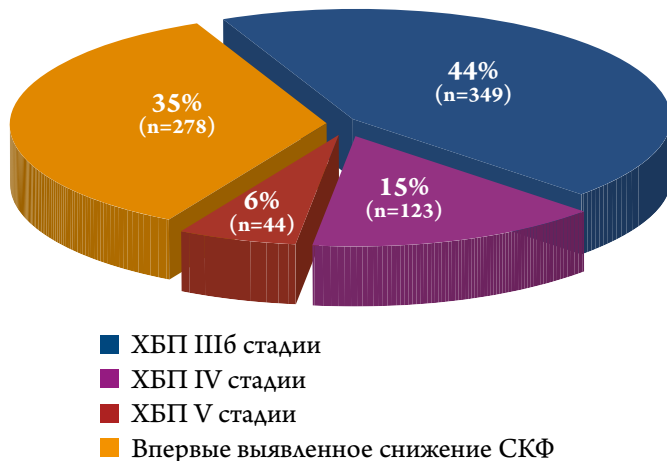
ФП – фибрилляция предсердий; ХБП – хроническая болезнь почек; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ВВС СКФ – впервые выявленное снижение скорости клубочковой фильтрации.

Таблица 1. Распространенность анемии у пациентов с СКФ <45 мл/мин/1,73 м²

Степень тяжести анемии (гемоглобин, г/л)	ХБП IIIb стадии, абс. (%)	ХБП IV стадии, абс. (%)	ХБП V стадии, абс. (%)	ВВС СКФ, абс. (%)
Легкая				
мужчины ≤129	47 (13)	16 (13)	3 (7)	43 (15)
женщины ≤119	38 (11)	12 (9)	6 (13)	32 (11)
Средняя (≤109)	86 (25)	60 (48)	29 (66)	64 (23)
Тяжелая (≤80)	36 (10)	22 (19)	5 (11)	6 (2)
Всего	207 (59)	110 (89)	43 (97)	145 (51)

ХБП – хроническая болезнь почек; ВВС СКФ – впервые выявленное снижение скорости клубочковой фильтрации.

Рисунок 2. Распространенность ХБП и ВВС СКФ у пациентов с ФП (n=794)



ФП – фибрилляция предсердий; ХБП – хроническая болезнь почек; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ВВС СКФ – впервые выявленное снижение скорости клубочковой фильтрации.

Распределение больных по шкалам CHA₂DS₂-VASc и HAS-BLED представлено в табл. 2.

Как в группе пациентов с ФП, так и с ФП и ХБП преобладали больные с высоким риском кровотечений (≥3 баллов по шкале HAS-BLED) – 1850 (62%) и 612 (77%) соответственно и высоким риском развития ТЭО (2–5 баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc) – 1789 (60%) и 420 (53%) соответственно. Пациентов с оценкой по шкале CHA₂DS₂-VASc ≥6 баллов было больше в группе ФП и ХБП.

Проанализированы данные рекомендованной АКТ пациентам исследуемой группы при выписке из стационара. Из 2983 больных с ФП АКТ была рекомендована 1938 (65%); среди больных с СКФ <45 мл/мин/1,73 м² антикоагулянты назначены 711 (89%) больным. Распределение рекомендованных антикоагулянтных препаратов для каждой исследуемой стадии ХБП и ВВС СКФ представлено на рис. 3 и в табл. 3.

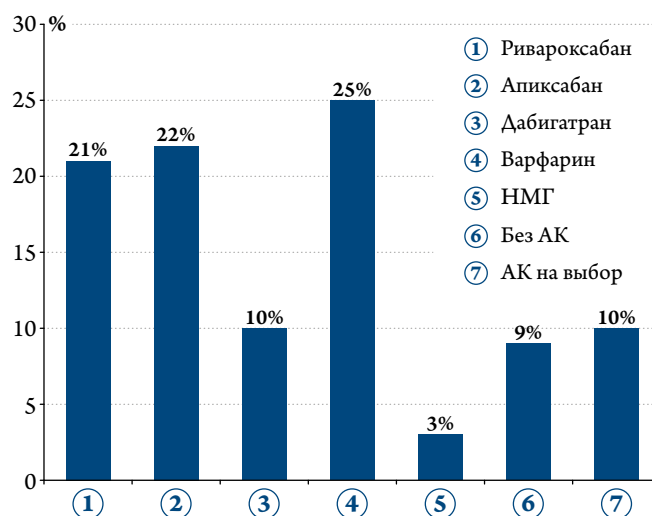
ХБП IIIb стадии встречалась чаще у пациентов, которым был рекомендован ривароксабан 15 мг, ХБП IV стадии – варфарин, ХБП V стадии – ни один из антикоагулянтов (p<0,005). Всем больным с СКФ <45 мл/мин/1,73 м² варфарин назначался чаще, чем пациентам с ВВС СКФ. В целом ППОАК были назначены 53% больных с СКФ <45 мл/мин/1,73 м², 42%

Таблица 2. Характеристика пациентов с ФП и скоростью клубочковой фильтрации <45 мл/мин/1,73 м² по рискам тромбозомболических осложнений и кровотечений

Шкала	ФП (2983)	ФП + ХБП (794)	p
HAS-BLED			
0–1 балл	342 (11)	64 (8)	<0,001
2 балла	791 (27)	118 (15)	
≥ 3 баллов	1850 (62)	612 (77)	
CHA₂DS₂-VASc			
0–1 балл	269 (9)	11 (1)	<0,001
2–5 баллов	1789 (60)	420 (53)	
≥ 6 баллов	2058 (31)	363 (46)	

Данные представлены в виде абсолютного числа больных (%).

ФП – фибрилляция предсердий; ХБП – хроническая болезнь почек.

Рисунок 3. Частота назначения антикоагулянтов при скорости клубочковой фильтрации <45 мл/мин/1,73 м²

НМГ – низкомолекулярные гепарины; АК – антикоагулянт. АК на выбор – рекомендован один из новых пероральных антикоагулянтов или варфарин.

пациентов с СКФ <30 мл/мин/1,73 м². Пациентам в группе ХБП IIIb стадии чаще назначался ривароксабан 15 мг (29%), в группе ХБП IV стадии варфарин (48%), в группе ВВС СКФ аликсабан 10 мг/сут.

Обсуждение

Взаимосвязь между ФП и нарушением функции почек описана во многих ранее проводившихся исследовани-

Таблица 3. Дозы антикоагулянтов, назначенных пациентам с фибрилляцией предсердий и СКФ <45 мл/мин/1,73 м²

Антикоагулянт	Группа 1 ХБП IIIб ст., абс. (%)	Группа 2 ХБП IV ст., абс. (%)	Группа 3 ХБП V ст., абс. (%)	Группа 4 ВВС СКФ, абс. (%)	P _{1,2}	P _{1,3}	P _{1,4}	P _{2,3}	P _{2,4}	P _{3,4}
Ривароксабан 15 мг/сут	101 (29)	9 (7,4)	–	26 (9,1)	<0,001	<0,001	<0,001	0,06	0,56	0,036
Ривароксабан 20 мг/сут	6 (1,7)	2, (1,6)	–	21 (7,4)	0,95	0,37	0,005	0,39	0,021	0,06
Апиксабан 5 мг/сут	51 (14)	13 (10,6)	–	22 (7,6)	0,43	0,03	0,016	0,06	0,017	0,004
Апиксабан 10 мг/сут	34 (9)	9 (7,4)	–	46 (16,2)	0,27	0,006	0,006	0,023	0,33	0,06
Дабигатран 220 мг/сут	30 (8,6)	3 (2,4)	–	27 (9,5)	0,02	0,04	0,7	0,29	0,013	0,032
Дабигатран 300 мг/сут	9 (2,6)	1 (0,8)	–	12 (4,2)	0,24	0,27	0,25	0,07	0,54	0,16
Варфарин	79 (22,8)	59 (48)	11 (25)	51 (18)	<0,001	0,74	0,13	0,006	<0,001	0,27
НМГ	7 (2)	4 (3,3)	9 (20,5)	4 (1,4)	0,72	0,13	<0,001	0,17	0,001	0,005
АК на выбор*	17 (4,9)	5 (4,1)	–	43 (15,1)	0,42	<0,001	0,56	0,003	0,21	<0,001
АК не рекомендован	12 (3,4)	16 (13,2)	24 (54,5)	31 (10,9)	0,001	<0,001	0,002	<0,001	0,51	<0,001

ХБП – хроническая болезнь почек; ВВС СКФ – впервые выявленное снижение скорости клубочковой фильтрации; НМГ – низкомолекулярные гепарины; АК – антикоагулянт. *АК на выбор – рекомендован один из новых пероральных антикоагулянтов или варфарин.

ях [21]. Однако в России данные по распространенности ХБП на выборке из около 10 тыс. пациентов представлены впервые. Показано, что нарушение функции почек с СКФ <45 мл/мин/1,73 м² у больных с ФП встречалось в 27% случаев. Преобладали пациенты с ХБП IIIб стадии (44% среди больных с СКФ <45 мл/мин/1,73 м² и 13% среди всех больных с ФП), большинство составили пациенты с ВВС СКФ – 35 и 7% соответственно. ХБП IV стадии выявлена у 15% (4% всех больных с ФП), ХБП V стадии – у 4% (1% всех больных с ФП). Полученные данные наиболее близки результатам регистра V. Barrios и соавт. [22], в котором из 3287 госпитализированных пациентов с впервые зарегистрированным пароксизмом ФП у 33,8% выявлена СКФ <60 мл/мин/1,73 м², из них у 1,6% СКФ <30 мл/мин/1,73 м² (в нашем исследовании доля больных с СКФ <30 мл/мин/1,73 м² составила 5%). По данным одного из отечественных регистров, из 388 пациентов с ФП у 39% диагностирована ХБП III стадии, у 5% – ХБП IV стадии [4]; в аналогичном ретроспективном анализе историй болезни из 897 больных с ФП у 16,2% выявлена ХБП IIIб стадии и у 2,7% – ХБП IV стадии [23].

Впервые в подобных исследованиях была выделена группа пациентов с ВВС СКФ, что представляется важным, поскольку в данном случае критериев для диагноза ХБП недостаточно из-за неизвестной давности снижения СКФ [24]. Вместе с тем можно предположить, что больные с ВВС СКФ все же имели ХБП разной продолжительности, но установить ее истинную стадию в этом случае невозможно. В анамнезе этих пациентов отсутствует указание на поражение почек, в связи с чем неизвестны концентрации креатинина крови, имевшиеся у них до настоящей госпитализации. Доля пациентов с ВВС СКФ довольно высока – 15% из всех больных с ХБП и 7% из всех больных с ФП. В настоящее время не существует документов, регламентирующих дозирование антикоагулянтов в подобном случае. Обычной клинической практикой является подбор дозы ППОАК с учетом уровня креатинина в сыворотке кро-

ви и в дальнейшем, принимая во внимание динамику СКФ, проводится коррекция терапии. В связи с неопределенностью динамики содержания креатинина больные этой группы нуждаются в наблюдении.

Как известно, распространенным осложнением ХБП является анемия [5]. По данным проведенного и аналогичных исследований [25, 26], степень тяжести анемии закономерно увеличивается с прогрессированием стадий ХБП. В нашем исследовании анемия легкой степени выявлена у 25% больных, средней и тяжелой степени – у большинства пациентов с ХБП V стадии (77%), с ХБП IV стадии – у 67% больных, с ХБП IIIб стадии и ВВС СКФ реже – 35 и 25% соответственно. Пациенты с анемией (с уровнем гемоглобина менее 100 г/л) и ФП не включались в крупные исследования по изучению антитромботических препаратов из-за высокого риска кровотечений. До сих пор опубликована всего одна работа, посвященная эффективности и безопасности антикоагулянтов при ФП и анемии [27]. Было включено 20 325 больных с ФП, при анемии легкой степени (20%) антикоагулянты назначались в 33,3% случаев, при средней и тяжелой степени (всего 13,7% больных) – в 23,1% случаев. При анемии легкой степени прием АКТ привел к уменьшению риска развития ТЭО (отношение риска – ОР 0,56 при 95% доверительном интервале – ДИ от 0,39 до 0,80). При анемии средней и тяжелой степени риск тромбэмболических событий не уменьшился (ОР 1,01 при 95% ДИ от 0,66 до 1,55), однако увеличился риск кровотечений (ОР 1,59 при 95% ДИ от 1,15 до 2,18).

Исходя из полученных нами данных, частота назначения антикоагулянтов пациентам с ФП и ХБП поздних стадий очень высока (89%). Вероятно, это связано с закономерным увеличением риска развития ТЭО с прогрессированием ХБП, как показано в проведенном нами анализе (см. табл. 2) и аналогичных исследованиях [28]. Обращает внимание, что в ряде случаев не проводилась коррекция дозы антикоагулянтов в зависимости от СКФ, преимущественно у паци-

ентов с ВВС СКФ (см. табл. 3). Наиболее часто ошибки допускались при назначении апиксабана (в 16% случаев доза превышена в 2 раза) и дабигатрана (препарат рекомендован 13% больных, из них 4% в дозе 300 мг/сут, хотя его применение при СКФ <30 мл/мин/1,73 м² противопоказано), реже – при назначении ривароксабана (в 7% случаев назначена полная доза). Это может свидетельствовать о том, что в отсутствие упоминания о ХБП в анамнезе текущее состояние функции почек не всегда заслуживает должного внимания клиницистов. В группе ХБП III стадии наиболее часто доза превышала рекомендованные при назначении апиксабана 10 мг (7,4%), реже – дабигатрана (3%) и ривароксабана 20 мг (1,6%). В группе ХБП IV стадии наиболее часто доза превышала рекомендованные при назначении апиксабана 10 мг (7,4%), реже – дабигатрана (3%) и ривароксабана 20 мг (1,6%). Отметим, что большому числу больных не был рекомендован ни один из антикоагулянтов, преимущественно в группе ХБП V стадии (54,5%), что может быть связано с отсутствием клинических исследований по применению ППОАК у таких больных, а также с увеличением риска кровотечений при прогрессировании ХБП (см. табл. 2).

В аналогичном исследовании S. V. Ramagopalani и соавт. [29] в период с 2013 по 2017 г. из 18 419 пациентов с впервые выявленной ФП выделили группу больных с ФП и СКФ <30 мл/мин/1,73 м² (n=1857). ППОАК рекомендованы 13% больных с ХБП IV стадии, 14% – с ХБП V стадии, в половине случаев антикоагулянтная терапия не назначалась, большинство больных принимали варфарин (30 и 37% при ХБП IV стадии и V стадии соответственно). Полученные данные свидетельствуют, что пациентам с ХБП поздних стадий кардиологи стали чаще назначать ППОАК.

Следует отметить, что по данным недавно проведенного систематического обзора, из 8 008 клинических исследований, посвященных тромбопрофилактике, только в 10 из них ППОАК по сравнению с варфарином у пациентов с ХБП III–V стадии [30]. Так, C. I. Coleman и соавт. [31] ретроспективно сравнили 2 группы пациентов (n=777) с умеренным и тяжелым снижением СКФ, принимающих ривароксабан 20 и 15 мг и варфарин в соотношении 1:1. Полученные результаты соответствовали результатам исследования ROCKET-AF, и результаты пациентов с редуцированной дозой (15 мг) были сопоставимы с результатами общей исследуемой когорты. В 2017 г. B. E. Stanton и соавт. [32] провели ретроспективное многоцентровое исследование с участием 146 пациентов с ФП и СКФ <25 мл/мин/1,73 м², принимавших варфарин и апиксабан 5 мг/сут. Достоверных раз-

личий по частоте развития больших кровотечений и ишемического инсульта не выявлено (9,6% против 17,8%, p=0,149 и 21,9% против 27,4%, p=0,442 соответственно).

Особого внимания заслуживают пациенты с ХБП V стадии, в том числе, получающие терапию, замещающую функцию почек. C. I. Coleman и соавт. [33] провели проспективное исследование с участием 1896 больных, получающих ривароксабан, и 4848 получающих варфарин, с ХБП IV и V стадии (88%) и впервые выявленной ФП (средний срок наблюдения 16 мес). При этом 38,7% больных принимали дозу ривароксабана 20 мг/сут. Результаты свидетельствуют о более высоком уровне безопасности ривароксабана по сравнению с варфарином – на 32% (при 95% ДИ от 1 до 53%) меньше больших кровотечений (в том числе внутрисерпных и желудочно-кишечных). Данные по безопасности прямых ингибиторов Ха фактора у пациентов с ХБП V стадии подтверждают и другие авторы [34].

Заключение

У каждого четвертого пациента кардиологического отделения с фибрилляцией предсердий выявлено снижение скорости клубочковой фильтрации <45 мл/мин/1,73 м², при этом у 1/3 из них – впервые выявленное устойчивое снижение скорости клубочковой фильтрации <30 мл/мин/1,73 м², и именно у этих больных наиболее часто доза назначаемого антикоагулянта не соответствовала скорости клубочковой фильтрации; 50% пациентов со скоростью клубочковой фильтрации <45 мл/мин/1,73 м² и 42% со скоростью клубочковой фильтрации <30 мл/мин/1,73 м² рекомендованы прямые пероральные антикоагулянты. Больным с хронической болезнью почек V стадии прямые пероральные антикоагулянты не назначались, в 50% случаев не рекомендован ни один из антикоагулянтов.

Ограничения исследования

Исследование имеет ретроспективный характер и ограничено только госпитальным периодом, что не позволяет экстраполировать полученные данные на всю популяцию больных с хронической болезнью почек поздних стадий и фибрилляцией предсердий. В задачи исследования не входила оценка приверженности к лечению и частоты развития геморрагических и ишемических осложнений.

Авторами не заявлен конфликт интересов.

Статья поступила 20.09.19

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Oladiran O, Nwosu I. Stroke risk stratification in atrial fibrillation: a review of common risk factors. *Journal of Community Hospital Internal Medicine Perspectives*. 2019;9(2):113–20. DOI: 10.1080/20009666.2019.1593781
2. Reinecke H, Nabauer M, Gerth A, Limbourg T, Treszl A, Engelbertz C et al. Morbidity and treatment in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease. *Kidney International*. 2015;87(1):200–9. DOI: 10.1038/ki.2014.195

3. Gendlin G.E., Reznik E.V., Storozhakov G.I., Melekhov A.V., Fedorovskaya T.V. The relationship of atrial fibrillation and renal function in patients with chronic heart failure. *Nephrology and Dialysis*. 2010;12(4):254–61. [Russian: Гендлин Г.Е., Резник Е.В., Сторожаков Г.И., Мелехов А.В., Федоровская Т.В. Взаимосвязь фибрилляции предсердий и дисфункции почек у больных с хронической сердечной недостаточностью. *Нефрология и диализ*. 2010;12(4):254–61]
4. Melekhov A.V. Atrial fibrillation and chronic kidney disease: correction of treatment. *Therapy*. 2017;2(12):20–7. [Russian: Мелехов А.В. Фибрилляция предсердий и хроническая болезнь почек: коррекция лечения. *Терапия*. 2017;2(12):20–7]
5. Barysheva O.Yu., Kopyl V.E. Chronic kidney disease: prevalence, causes according to the register of the city polyclinic. *CardioSomatics*. 2017;8(1):85–6. [Russian: Барышева О.Ю., Копыл В.Е. Хроническая болезнь почек: распространенность, причины по данным регистра городской поликлиники. *Кардиосоматика*. 2017;8(1):85–6]
6. Albrecht D, Turakhia M, Ries D, Marbury T, Smith W, Dillon D et al. Pharmacokinetics of Tecarfarin and Warfarin in Patients with Severe Chronic Kidney Disease. *Thrombosis and Haemostasis*. 2017;117(11):2026–33. DOI: 10.1160/TH16-10-0815
7. Lea-Henry TN, Carland JE, Stocker SL, Sevastos J, Roberts DM. Clinical Pharmacokinetics in Kidney Disease: Fundamental Principles. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2018;13(7):1085–95. DOI: 10.2215/CJN.00340118
8. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2011;365(10):883–91. DOI: 10.1056/NEJMoa1009638
9. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2011;365(11):981–92. DOI: 10.1056/NEJMoa1107039
10. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2009;361(12):1139–51. DOI: 10.1056/NEJMoa0905561
11. Hohnloser SH, Hijazi Z, Thomas L, Alexander JH, Amerena J, Hanna M et al. Efficacy of apixaban when compared with warfarin in relation to renal function in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. *European Heart Journal*. 2012;33(22):2821–30. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs274
12. Fox KAA, Piccini JP, Wojdyla D, Becker RC, Halperin JL, Nessel CC et al. Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and moderate renal impairment. *European Heart Journal*. 2011;32(19):2387–94. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr342
13. Hijazi Z, Hohnloser SH, Oldgren J, Andersson U, Connolly SJ, Eikelboom JW et al. Efficacy and Safety of Dabigatran Compared With Warfarin in Relation to Baseline Renal Function in Patients With Atrial Fibrillation: A RELY (Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulation Therapy) Trial Analysis. *Circulation*. 2014;129(9):961–70. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.003628
14. Weir MR, Kreutz R. Influence of Renal Function on the Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Efficacy, and Safety of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants. *Mayo Clinic Proceedings*. 2018;93(10):1503–19. DOI: 10.1016/j.mayocp.2018.06.018
15. 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
16. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, Albaladejo P, Antz M, Desteghe L et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *European Heart Journal*. 2018;39(16):1330–93. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy136
17. Fishbane S, Spinowitz B. Update on Anemia in ESRD and Earlier Stages of CKD: Core Curriculum 2018. *American Journal of Kidney Diseases*. 2018;71(3):423–35. DOI: 10.1053/j.ajkd.2017.09.026
18. KDIGO 2012 Clinical Practice Guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney International supplements*. 2013;3(1):1–150. [Available at: https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf]
19. Ministry of Health of Russian Federation. Clinical recommendations: Atrial fibrillation and flutter in adults. (CP382). 2016. [Russian: Министерство Здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации: Фибрилляция и трепетание предсердий у взрослых. (МКБ-10: I148. KP382). Доступно на: <http://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/fedaf.pdf>]
20. World Health Organization. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. *Vitamin and Mineral Nutrition Information System*. Geneva, World Health Organization, 2011 (WHO/NMH/NHD/MNM/11.1). Available at: <https://www.who.int/vmnis/indicators/haemoglobin.pdf>. 2011.
21. Kiuchi MG. Atrial fibrillation and chronic kidney disease: A bad combination. *Kidney Research and Clinical Practice*. 2018;37(2):103–5. DOI: 10.23876/j.krcp.2018.37.2.103
22. Barrios V, Escobar C, Calderón A, Zamorano JL. Prevalence of renal dysfunction according to the type of atrial fibrillation and anticoagulation treatment in patients who attended primary care in Spain. *Future Cardiology*. 2014;10(2):215–20. DOI: 10.2217/fca.14.2
23. Mazalov K.V., Frolova I.A., Kamardina N.A., Mazalova M.E., Kozlova N.N., Seredneva L.R. Non-valve atrial fibrillation and chronic kidney disease, clinical and laboratory parallels. 2017. [Russian: Мазалов К.В., Фролова И.А., Камардина Н.А., Мазалова М.Е., Козлова Н.Н., Середнева Л.Р. Неклапанная фибрилляция предсердий и хроническая болезнь почек, клинико-лабораторные параллели. XXIII Всероссийский съезд сердечно-сосудистых хирургов. 2017. Е-Poster: Хирургическая и интервенционная аритмология. Секция 1] [Internet] 2017. Available at: https://racs.ru/events/archive/xxiii_vserossiyskiy_sезд_serdechnososudistyx_khirurgov/neklaпannaya_fibrillyatsiya_predserdiy_i_khronicheskaya_bolezn_pochek_klinikolaboratornye_paralleli/
24. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney International Supplements*. 2012;2(1):1–141. [Available at: <https://kdigo.org/wp-content/uploads/2016/10/KDIGO-2012-AKI-Guideline-English.pdf>]
25. Ryu S-R, Park SK, Jung JY, Kim YH, Oh YK, Yoo TH et al. The Prevalence and Management of Anemia in Chronic Kidney Disease Patients: Result from the KoreaN Cohort Study for Outcomes in Patients With Chronic Kidney Disease (KNOW-CKD). *Journal of Korean Medical Science*. 2017;32(2):249. DOI: 10.3346/jkms.2017.32.2.249
26. Xu D, Murakoshi N, Sairenchi T, Irie F, Igarashi M, Nogami A et al. Anemia and Reduced Kidney Function as Risk Factors for New Onset of Atrial Fibrillation (from the Ibaraki Prefectural Health Study). *The American Journal of Cardiology*. 2015;115(3):328–33. DOI: 10.1016/j.amjcard.2014.10.041
27. Bonde AN, Lip G, Staerk L, Gundlund A, Torp-Pedersen C, Gislason G et al. Oral anticoagulation in atrial fibrillation and anemia: a report from danish nationwide registries. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;71(11):A508. DOI: 10.1016/S0735-1097(18)31049-0
28. Friberg L, Benson L, Lip GYH. Balancing stroke and bleeding risks in patients with atrial fibrillation and renal failure: the Swedish Atrial Fibrillation Cohort study. *European Heart Journal*. 2015;36(5):297–306. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu139
29. Ramagopalan SV, Stamp E, Sammon CJ, Besford M, Carroll R, Mehmud F et al. Renal function and oral anticoagulant treatment of incident non-valvular atrial fibrillation: a retrospective study. *Future Cardiology*. 2019;15(4):301–9. DOI: 10.2217/fca-2019-0012
30. Feldberg J, Patel P, Farrell A, Sivarajkumar S, Cameron K, Ma J et al. A systematic review of direct oral anticoagulant use in chronic kidney disease and dialysis patients with atrial fibrillation. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2019;34(2):265–77. DOI: 10.1093/ndt/gfy031
31. Coleman CI, Martinez BK, Turpie AGG, Sood N, Bunz TJ, Kreutz R. Effectiveness and Safety of Rivaroxaban Vs. Warfarin in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation and Moderate-to-Severe Chronic Kidney Disease. *Blood*. 2017;130(Supplement 1):2393–2393. DOI: 10.1182/blood.V130.Suppl_1.2393.2393
32. Stanton BE, Barasch NS, Tellor KB. Comparison of the Safety and Effectiveness of Apixaban versus Warfarin in Patients with Severe Renal Impairment. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*. 2017;37(4):412–9. DOI: 10.1002/phar.1905
33. Coleman CI, Kreutz R, Sood NA, Bunz TJ, Eriksson D, Meinecke A-K et al. Rivaroxaban Versus Warfarin in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation and Severe Kidney Disease or Undergoing Hemodialysis. *The American Journal of Medicine*. 2019;132(9):1078–83. DOI: 10.1016/j.amjmed.2019.04.013
34. Siontis KC, Zhang X, Eckard A, Bhav N, Schaubel DE, He K et al. Outcomes Associated With Apixaban Use in Patients With End-Stage Kidney Disease and Atrial Fibrillation in the United States. *Circulation*. 2018;138(15):1519–29. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035418

Гизатулина Т. П., Мартянова Л. У., Павлов А. В.,
Широков Н. Е., Колунин Г. В., Белоногов Д. В., Горбатенко Е. А.

Тюменский кардиологический научный центр, ФГБНУ

«Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН», Томск, Россия

ПРЕДИКТОРЫ ВЫРАЖЕННОГО ФИБРОЗА ЛЕВОГО ПРЕДСЕРДИЯ У ПАЦИЕНТОВ С НЕКЛАПАННОЙ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

Цель исследования	Выявление предикторов выраженного фиброза левого предсердия (ЛП) у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий (ФП), направленных для выполнения катетерной абляции (КА).
Материал и методы	В исследование включены 69 пациентов (41 мужчина, 28 женщин) с неклапанной ФП (57 с пароксизмальной и 12 с персистирующей) в возрасте от 32 до 69 лет (средний $57,1 \pm 8,4$ года), из них 59 (86%) с артериальной гипертензией (АГ), 24 (34,8%) – с АГ и ишемической болезнью сердца. Проведены общеклиническое и лабораторные исследования (включая определение уровня NT-proBNP в крови), эхокардиография. В качестве суррогатного субстрата фиброза ЛП в процессе вольтажного электроанатомического картирования на первом этапе КА оценена площадь низковольтных ($<0,5$ мВ) зон в ЛП. Рассчитывались общая площадь фиброза ЛП (Sф, см ²), % фиброза от общей площади ЛП (Sф%), а также степень фиброза: I – $<5\%$, II – $5\% - 19\%$, III – $20 - 35\%$, IV – $>35\%$. Выраженным считали фиброз IV степени.
Результаты	Размеры фиброза не зависели от пола, возраста, массы тела, наличия сахарного диабета, оценок по шкале CHA ₂ DS ₂ -VASc, длительности ФП. Отмечена тенденция к меньшей Sф у пациентов со спонтанным купированием ФП по сравнению с теми, кому требовалась кардиоверсия: $7,2 [4,4; 17,1]$ и $12,6 [4,2; 30,5]$ см ² соответственно ($p=0,069$). Несмотря на то что у 62% пациентов уровень NT-proBNP был в норме (<125 пг/мл), при Sф% $\geq 20\%$ он был выше, чем при Sф% $<5\%$: $146,0 [48,0; 276,0]$ и $42,8 [24,2; 91,0]$ пг/мл соответственно ($p=0,0216$). Распределение пациентов по типам геометрии левого желудочка (ЛЖ) было следующим: нормальная геометрия (тип 1) – у 34, концентрическое ремоделирование (тип 2) – 16, концентрическая гипертрофия ЛЖ (тип 3) – у 8, эксцентрическая гипертрофия ЛЖ (тип 4) – у 11. По сравнению с типом 1 (референсный уровень) пациенты с типами 3 и 4 имели больший объем ЛП и индекс массы миокарда ЛЖ, а при типе 4 отмечались больший конечный диастолический объем ЛЖ и более низкая фракция выброса ЛЖ. При типе 4 отмечена тенденция к большей Sф% по сравнению с типом 1: $31,1 [10,2; 46,2]$ и $11,2 [5,1; 28,0]$ % соответственно ($p=0,053$). С помощью логистической регрессии выявлено 3 независимых предиктора выраженного фиброза ЛП: тип 4 геометрии ЛЖ – отношение шансов (ОШ) 8,89 (95% доверительный интервал – ДИ от 1,15 до 68,78), NT-proBNP >128 пг/мл – ОШ 6,18 (95% ДИ от 1,01 до 37,99), индекс объема ЛП >34 мл/м ² – ОШ 5,92 (95% ДИ от 1,05 до 33,38). По данным ROC-анализа, площадь кривой AUC = 0,839 ($p<0,001$), специфичность модели – 85,1%, чувствительность – 70%, прогностическая точность – 82,5%.
Заключение	У пациентов с неклапанной ФП предикторами выраженного ($>35\%$) фиброза ЛП явились эксцентрическая гипертрофия ЛЖ, индекс объема ЛП >34 мл/м ² и уровень NT-proBNP >128 пг/мл.
Ключевые слова	Фибрилляция предсердий; катетерная абляция; фиброз левого предсердия; вольтажное электроанатомическое картирование; эксцентрическая гипертрофия левого желудочка
Для цитирования	Gizatulina T.P., Martyanova L.U., Pavlov A.V., Shirokov N.E., Kolunin G.V., Belonogov D.V., Gorbatenko E.A. Predictors of Left Atrial Severe Fibrosis in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation. <i>Kardiologiia</i> 2020;60(2):47–53. [Russian: Гизатулина Т.П., Мартянова Л.У., Павлов А.В., Широков Н.Е., Колунин Г.В., Белоногов Д.В., Горбатенко Е.А. Предикторы выраженного фиброза левого предсердия у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий. <i>Кардиология</i> . 2020;60(2):47–53]
Автор для переписки	Гизатулина Татьяна Прокопьевна. E-mail: gizatulinatp@infarkta.net

Обширная информация из клинических и экспериментальных исследований подтверждает, что фиброз левого предсердия (ЛП) играет ключевую роль в появлении драйверов для поддержания и прогрессирования фибрилляции предсердий (ФП) [1]. В результате синергизма таких патологических факторов, как фиброз, изменение толщины стенки и ориентации мышечных волокон, анизотро-

пии и электрического ремоделирования, ткань предсердий приобретает уникальные характеристики, обуславливающие формирование драйвера ФП [2]. Причем доказано, что для более устойчивых форм ФП характерен более выраженный фиброз [3].

Наиболее часто применяемым в клинической практике для оценки фиброза является метод магнитно-резонанс-

ной томографии (МРТ) с отсроченным контрастированием с помощью гадолиния [4, 5]. Исследование DECAAF показало, что степень фиброза, выявленного с помощью МРТ с отсроченным контрастированием, является наиболее значимым предиктором эффективности абляции [6]. Установлено также, что фиброз ЛП может быть визуализирован с помощью вольтажного электроанатомического картирования (ВЭК). Данный метод позволяет оценивать фиброзную ткань предсердий путем определения низковольтажного (<0,5 мВ) сигнала [7, 8]. Хотя ни один из указанных методов не является «золотым стандартом», имеются подтверждения тесной корреляции между результатами МРТ и данными ВЭК [9, 10].

Доказано, что эффективность катетерной абляции (КА) при ФП зависит от выраженности фиброза ЛП [11, 12], поэтому попытка прогнозировать размеры фиброза ЛП с помощью неинвазивных методов исследования перед КА является чрезвычайно актуальной, так как позволяет выбрать пациента с предполагаемой высокой эффективностью КА или, наоборот, решить вопрос в пользу консервативной терапии при ожидаемой низкой эффективности КА [13].

Цель исследования: выявить предикторы выраженного фиброза ЛП у пациентов с неклапанной ФП, направленных для выполнения КА.

Материал и методы

В пилотное исследование включены 69 пациентов (28 женщин, 41 мужчина) с неклапанной ФП в возрасте от 32 до 69 лет (средний $57,1 \pm 8,4$ года), госпитализированных в Тюменский кардиологический научный центр для проведения первичной КА по поводу ФП.

Критерии включения в исследование: лица обоего пола в возрасте от 21 до 70 лет включительно с пароксизмальной или персистирующей ФП неклапанного генеза, имеющие показания к первичной КА по поводу ФП в соответствии с Экспертным консенсусным документом по катетерной и хирургической абляции при ФП [14].

Критерии исключения: лица моложе 21 года и старше 70 лет, с наличием ревматического поражения клапанов сердца или механических протезов клапанов сердца, не имеющие показаний к КА по поводу ФП или имеющие противопоказания к данной процедуре (наличие тромба в полости ЛП по данным чреспищеводной эхокардиографии, острых или хронических воспалительных заболеваний в стадии обострения, отсутствие ремиссии при наличии онкологических заболеваний) [14].

Исследование проводилось в соответствии с положениями Хельсинкской декларации, протокол исследования одобрен локальным комитетом по этике учреждения. Информированное согласие получено от всех участников исследования. Источник финансирования: Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный ис-

следовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия.

Клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 1. У 82,6% пациентов имелась пароксизмальная форма ФП, изолированная форма – у 8 (11,6%). У 45 пациентов (65,2%), несмотря на сохраненную систолическую функцию левого желудочка (ЛЖ), имелись признаки хронической сердечной недостаточности (ХСН), причем преобладали I и II функциональные классы (ФК).

Медикаментозная терапия включала пероральные антикоагулянты (ПОАК), антиаритмические препараты (ААП), а также базовую терапию по поводу основного заболевания. ПОАК были назначены всем пациентам на амбулаторном этапе до поступления в клинику, и их прием продолжался в течение всего времени пребывания в клинике, в том числе в непрерывном режиме во время проведения КА. Распределение препаратов группы ПОАК было следующим: дабигатран – 22 пациента, ривароксабан – 20, апиксабан – 15, варфарин (с поддержанием целевого уровня международного нормализованного отношения – МНО от 2,0 до 3,0) – 12 пациентов. Медикаментозная антиаритмическая терапия включала амиодарон – у 10 пациентов, пропанорм – у 15, соталол – у 17, аллапинин – у 4, бета-адреноблокаторы – у 21 пациента. Два пациента не получали ААП. В качестве

Таблица 1. Клиническая характеристика обследованных пациентов

Показатель	Значение
Возраст, годы	57,1±8,4
Женский пол, n (%)	28 (40,6)
АГ, n (%)	59 (86)
• 1-я стадия, n	6
• 2-я стадия, n	29
• 3-я стадия, n	24
ИБС, n (%)	26 (37,7)
в том числе ИБС в сочетании с АГ, n	24
ИМ в анамнезе, n	2
ХСН, n (%)	45 (65,2)
• ФК I, n	25
• ФК II, n	18
• ФК III, n	2
Форма ФП	
• Пароксизмальная, n (%)	57 (82,6)
• Персистирующая, n (%)	12 (17,4)
Изолированная ФП, n (%)	8 (11,6)
Длительность анамнеза ФП	
• менее 1 года, n	7
• от 1 до 3 лет, n	22
• более 3 лет, n	40
Средняя оценка по CHA ₂ DS ₂ -VASc, баллы	1,9
• 0 баллов, n	7
• 1 балл, n	22
• ≥2 баллов, n	40

АГ – артериальная гипертензия; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ИМ – инфаркт миокарда; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ФК – функциональный класс; ФП – фибрилляция предсердий.

базисной терапии ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента принимали 20 пациентов, сартаны – 34, диуретики – 22, статины – 50, антагонисты кальция – 8 пациентов.

Всем больным исходно, до оперативного лечения, были проведены следующие исследования: стандартная электрокардиография (ЭКГ) в 12 отведениях, трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ) с детальной оценкой структурно-функционального состояния сердца, лабораторные исследования крови. Эндокардиальное биполярное вольтажное картирование ЛП выполнялось в качестве начального этапа процедуры катетерной изоляции устьев легочных вен (ЛВ).

Трансторакальная ЭхоКГ включала оценку размеров и объемов камер сердца [15], а также систолической и диастолической функции ЛЖ в соответствии с современными рекомендациями Американского общества ЭхоКГ и Европейской ассоциации по кардиоваскулярной визуализации [16]. Исследования выполнены одним исследователем, с применением ультразвукового сканера Vivid E9, с последующим сохранением данных и расчетом показателей, усредненных за 3 последовательных сердечных цикла. Тип геометрии ЛЖ определялся на основании расчетов индекса массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) и относительной толщины стенок (ОТС) ЛЖ [15]. Расчет ОТС ЛЖ производили по формуле: $2 \times \text{толщина задней стенки ЛЖ (мм)} / \text{конечный диастолический диаметр ЛЖ (мм)}$. Выделяли следующие типы геометрии ЛЖ: тип 1 (нормальная геометрия сердца): нормальный ИММЛЖ ($\leq 95 \text{ г/м}^2$ для женщин и $\leq 115 \text{ г/м}^2$ для мужчин) и ОТС $\leq 0,42$; тип 2 (концентрическое ремоделирование): нормальный ИММЛЖ и ОТС $> 0,42$; тип 3 (концентрическая гипертрофия): увеличение ИММЛЖ ($> 95 \text{ г/м}^2$ для женщин и $> 115 \text{ г/м}^2$ для мужчин) и ОТС $> 0,42$; тип 4 (эксцентрическая гипертрофия): увеличение ИММЛЖ и ОТС $\leq 0,42$.

ВЭК ЛП проводили в качестве первого этапа первичной радиочастотной изоляции устьев ЛВ. Использовали 3D-навигационную систему Carto 3, картирующий абляционный электрод Thermocool Smart Touch или/и многополюсный циркулярный картирующий электрод Lasso NAV. Построение биполярной карты проводилось преимущественно в автоматизированном режиме с применением картирующего модуля «Confidence» или в ручном режиме методом «point by point». Анализ вольтажной карты ЛП осуществлял опытный электрофизиолог в послеоперационном периоде. Зоны низкого вольтажа определяли при амплитуде биполярного сигнала $< 0,5 \text{ мВ}$ [13].

Расчет размеров фиброза производился с помощью модуля «Area Measurement» с последующим автоматическим вычислением площади фиброза ЛП; при этом область митрального клапана и устьев ЛВ из расчета исключались. Рассчитывали следующие показатели: общая площадь фиброза ЛП

(Sф, см² – путем суммирования отдельных зон), Sф (%) – доля фиброза в процентах от общей площади ЛП, степень фиброза по аналогии со шкалой UTAH: I степень – $< 5\%$, II – $5\text{--}19\%$, III – $20\text{--}35\%$, IV – $> 35\%$ [4]. В качестве критерия выраженного фиброза ЛП была выбрана IV степень фиброза.

В перечень лабораторных исследований включены общий анализ крови, биохимический анализ крови, в том числе креатинин крови с последующим расчетом скорости клубочковой фильтрации, уровень N-концевого фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида – NT-proBNP (пг/мл), инсулин (мкМЕ/л).

При выявлении признаков ХСН для уточнения ФК проводили тест с 6-минутной ходьбой.

Статистическую обработку данных выполняли с помощью пакетов программ Statistica 12.0 и SPSS 21.0. Распределение непрерывных переменных исследовали с помощью теста Колмогорова–Смирнова. При нормальном распределении данные представляли как среднее и стандартное отклонение ($M \pm SD$). Если переменные не являлись нормально распределенными, данные представляли в виде медианы и межквартильного размаха – Me [25%; 75%]. В зависимости от распределения при сравнении показателей в 2 независимых группах использовали t-критерий Стьюдента или U-критерий Манна–Уитни, при сравнении 3 независимых групп и более – дисперсионный анализ или критерий Краскела–Уоллиса с процедурой множественных сравнений. Качественные показатели сравнивали с помощью критерия хи-квадрат и точного критерия Фишера. Оценку корреляционных связей между парами количественных признаков осуществляли с использованием непараметрического рангового коэффициента Спирмена. Для поиска предикторов фиброза и получения модели применяли метод логистической регрессии. Качество и эффективность модели оценивали с помощью ROC-анализа. Результаты оценивали как статистически значимые при $p < 0,05$.

Результаты

При оценке выраженности фиброза общая площадь Sф варьировала от 0 до $89,8 \text{ см}^2$, медиана – $9,15 [4,2; 24,9] \text{ см}^2$. Относительная площадь фиброза Sф варьировала от 0 до $95,6\%$, медиана – $13,8 [5,3; 34,3] \%$. По степеням фиброза пациенты распределились следующим образом: I степень ($< 5\%$) – 14 пациентов, II ($5\text{--}19\%$) – 24 пациента, III ($20\text{--}35\%$) – 16 пациентов, IV ($> 35\%$) – 15 пациентов.

Сравнительный анализ между группами пациентов с различной степенью фиброза не выявил статистически значимых различий по таким показателям, как пол, возраст, индекс массы тела, наличие сахарного диабета, хронической болезни почек и анемии. Отмечалась тенденция к меньшей выраженности фиброза у пациентов со спонтанным купированием аритмии по сравнению с теми, у кого для купирования аритмии требовалась электрическая или медикаментозная

кардиоверсия: так, Sф 7,2 [4,4; 17,1] и 12,6 [4,2; 30,5] см² соответственно ($p=0,069$), а Sф% – 11,9 [5,2; 27,9] и 27,2 [6,8; 38,1] % соответственно ($p=0,086$).

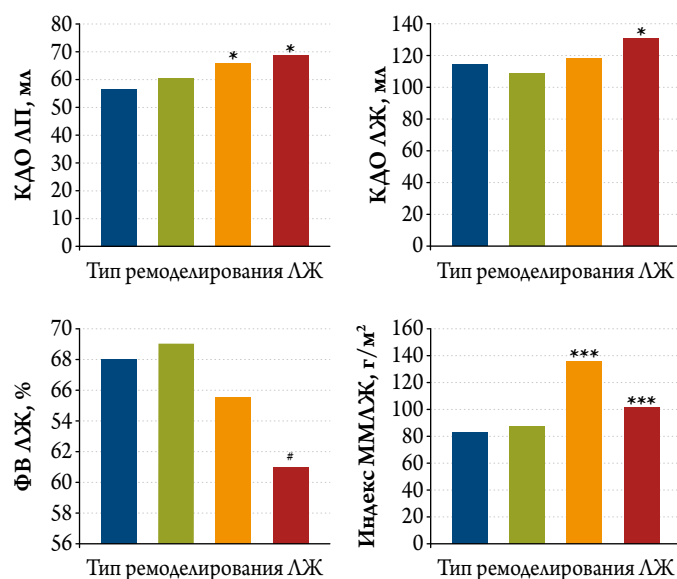
По данным анализа Спирмена, отсутствовала статистически значимая корреляция между размерами фиброза и балльной оценкой по шкале CHA₂DS₂-VASc, ФК ХСН и длительностью анамнеза ФП. Уровень NT-proBNP был в пределах референсных значений (<125 пг/мл) у 62% пациентов. Тем не менее, несмотря на отсутствие статистически значимой связи между размерами фиброза и ФК ХСН, у пациентов с Sф% $\geq 20\%$ уровень NT-proBNP был выше, чем у пациентов с Sф% <5%: 146,0 [48,0; 276,0] и 42,8 [24,2; 91,0] пг/мл соответственно ($p=0,0216$).

Изучена связь между размерами фиброза и параметрами ЭхоКГ: площадь фиброза Sф имела статистически значимую прямую связь с индексом диаметра ЛП ($R=0,47$; $p<0,05$), конечным диастолическим объемом ЛП ($R=0,44$; $p<0,05$), ИММЛЖ ($R=0,35$; $p<0,05$), конечным систолическим размером ЛЖ ($R=0,26$; $p<0,05$), а также обратную связь с фракцией выброса (ФВ) ЛЖ ($R=-0,27$; $p<0,05$). Систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) увеличивалось с нарастанием степени фиброза ЛП: показатель СДЛА в группе с фиброзом IV степени ($28,07 \pm 6,96$ мм рт. ст.) был выше, чем при фиброзе I и II степени: $23,14 \pm 3,74$ ($p=0,0114$) и $22,04 \pm 5,54$ мм рт. ст. ($p=0,0057$) соответственно.

В связи с отсутствием статистически значимых различий большинства определяемых показателей диастолической функции ЛЖ у пациентов с различной степенью фиброза ЛП мы сочли их детальное представление нецелесообразным. Что касается индекса объема ЛП как одного из основных критериев диастолической дисфункции при нормальной ФВ ЛЖ, то были получены статистически значимые различия между группами пациентов с фиброзом ЛП IV и I степени: $34,75 \pm 10,04$ и $26,49 \pm 7,39$ мл/м² соответственно ($p=0,0462$). Как известно, индекс объема ЛП >34 мл/м² является одним из 4 основных критериев для диагностики диастолической дисфункции ЛЖ при сохраненной ФВ ЛЖ [16].

По типам геометрии ЛЖ пациенты распределились следующим образом: 34 пациента имели нормальную геометрию сердца, у 16 отмечалось концентрическое ремоделирование, у 8 – концентрическая гипертрофия ЛЖ и у 11 – эксцентрическая гипертрофия ЛЖ. Результаты сравнения показателей ЭхоКГ пациентов с различными типами ремоделирования и нормальной геометрией ЛЖ представлены на рис. 1 (показатели пациентов с нормальной геометрией были приняты в качестве референсных). Пациенты с концентрической (тип 3) и эксцентрической гипертрофией (тип 4) отличались большими объемами ЛП и ИММЛЖ. При этом пациенты с эксцентрической гипертрофией имели дополнительные отличия в виде большего конечного диастолического объема ЛЖ, а также более низкой ФВ ЛЖ. Таким образом, по сравнению с пациентами, имевшими нормальную геометрию ЛЖ,

Рисунок 1. Сравнение показателей эхокардиографии при различных типах ремоделирования ЛЖ



Условные обозначения:

Тип ремоделирования ЛЖ: Тип 1 Тип 2 Тип 3 Тип 4

Тип 1 – нормальная геометрия ЛЖ; тип 2 – концентрическое ремоделирование ЛЖ; тип 3 – концентрическая гипертрофия ЛЖ; тип 4 – эксцентрическая гипертрофия ЛЖ. ФВ – фракция выброса; ЛЖ – левый желудочек; Индекс ММЛЖ – массы миокарда ЛЖ; КДО ЛЖ – конечный диастолический объем ЛЖ. Статистическая значимость различий по сравнению с типом 1: * – $p<0,05$; ** – $p<0,01$; *** – $p<0,001$; # – $p<0,1$.

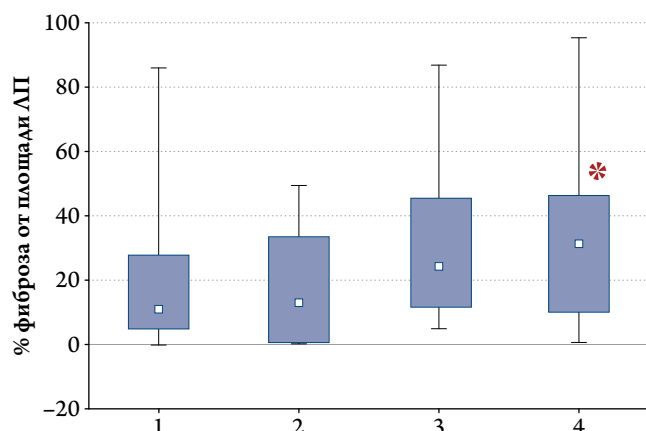
у пациентов с эксцентрической гипертрофией ЛЖ отмечена тенденция к снижению систолической функции ЛЖ.

При сравнении размеров фиброза у пациентов с различными типами геометрии сердца наблюдалась статистически значимая тенденция к большей площади фиброза Sф% у пациентов с эксцентрической гипертрофией ЛЖ по сравнению с нормальной геометрией ЛЖ: 31,2 [10,2; 46,2] и 11,2 [5,1; 28,0] см² соответственно ($p=0,053$; рис. 2), в то время как у пациентов с концентрическим ремоделированием и концентрической гипертрофией Sф% статистически значимо не отличалась от таковой у пациентов с нормальной геометрией: 12,7 [0,8; 33,4] и 24,0 [11,7; 45,5] см² соответственно.

Следующим этапом был произведен поиск предикторов выраженного фиброза ЛП, критерием которого мы условно выбрали IV степень фиброза, т.е. $>35\%$ от общей площади ЛП. В качестве потенциальных предикторов были рассмотрены показатели, по которым отмечены статистически значимые различия ($p<0,05$) или тенденция к статистически значимым различиям ($p<0,1$) между группами пациентов с наличием и отсутствием фиброза ЛП $>35\%$ (табл. 2).

С помощью логистической регрессии был произведен поиск независимых предикторов выраженного фиброза. В качестве зависимой переменной выступил фиброз ЛП $>35\%$,

Рисунок 2. Сравнение площади фиброза ЛП (Sф%) у пациентов с различными типами геометрии ЛЖ



Типы ремоделирования:

1 – нормальная геометрия, 2 – концентрическое ремоделирование, 3 – концентрическая гипертрофия, 4 – эксцентрическая гипертрофия ЛЖ.

ЛП – левое предсердие; ЛЖ – левый желудочек.

* – $p=0,053$ между типами геометрии 1 и 4.

в качестве потенциальных предикторов – перечисленные параметры (см. табл. 2). Для отдельных показателей с помощью ROC-анализа были найдены пороговые значения, которые позволили представить переменную в бинарном виде. Это

в итоге повысило статистическую значимость и качество модели, и сделало более удобным ее применение. Такими точками отсечения явились уровень NT-proBNP >128 пг/мл и индекс объема ЛП >34 мл/м². Результаты логистического регрессионного анализа представлены в табл. 3.

Уравнение регрессии для расчета вероятности наличия фиброза $\geq 35\%$ можно представить следующим образом:

$$F = -5,54 + 2,158 \times \text{эксцентрическая гипертрофия} + 1,822 \times \text{NT-proBNP} > 128 \text{ пг/мл} + 1,778 \times \text{индекс объема ЛП} > 34,0 \text{ мл/м}^2$$

Вероятность наличия фиброза ЛП $>35\%$ можно рассчитать после логит-преобразования полученного линейного уравнения регрессии:

$$P = 1 / (1 + e^{(-F)}),$$

где P – вероятность события; e – математическая константа, равная 2,718; F – значение уравнения регрессии.

Пороговым значением, после которого возникает вероятность наличия фиброза ЛП $>35\%$, является значение 0,15.

С помощью ROC-анализа оценено качество полученной модели (рис. 3): площадь кривой AUC = 0,839 ($p < 0,0001$), специфичность модели – 85,1%, чувствительность – 70,0%, прогностическая точность – 82,5%: прогностическая точность положительного результата теста – 50%, прогностическая точность отрицательного результата теста – 93,0%.

Таблица 2. Результаты сравнительного анализа показателей в зависимости от наличия или отсутствия выраженного фиброза ЛП

Показатель	Степень фиброза ЛП $\leq 35\%$ (n=53)	Степень фиброза ЛП $> 35\%$ (n=16)	P
СДЛА, мм рт. ст.	23,0 $\pm$ 5,0	28,0 $\pm$ 7,0	0,005
Индекс объема ПП, мл/м ²	23,2 $\pm$ 7,4	28,0 $\pm$ 8,4	0,035
Эксцентрическая гипертрофия ЛЖ, n (%)	6 (11,3)	5 (31,3)	0,056
Нормальная геометрия, n (%)	30 (56,7)	4 (25,0)	0,044
ФВ ЛЖ, %	67 $\pm$ 5	61 $\pm$ 7	0,002
NT-proBNP, пг/мл	70,8 [28,8; 148,5]	154,0 [113,5; 390,5]	0,012
Индекс объема ЛП, мл/м ²	29,5 $\pm$ 7,8	35,4 $\pm$ 10,1	0,019
ИММЛЖ, г/м ²	91,3 $\pm$ 21,4	103,8 $\pm$ 17,3	0,007
Уровень инсулина в крови, мкМЕ/л	13,5 $\pm$ 10,3	7,8 $\pm$ 4,4	0,038

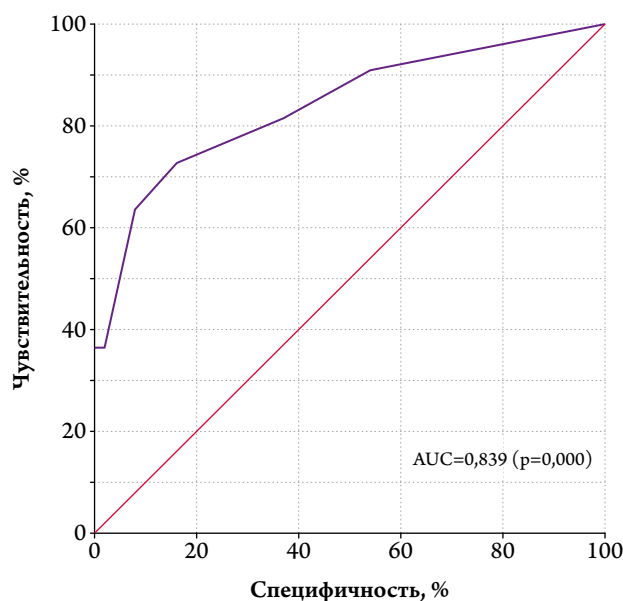
СДЛА – систолическое давление в легочной артерии; ПП – правое предсердие; ЛЖ – левый желудочек; ФВ – фракция выброса; NT-proBNP – N-концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида; ЛП – левое предсердие; ИММЛЖ – индекс массы миокарда ЛЖ.

Таблица 3. Результаты логистического регрессионного анализа по прогнозированию выраженного фиброза ЛП

Предикторы	B	Статистика Вальда	P	ОШ	95% ДИ
Эксцентрическая гипертрофия ЛЖ (0 – нет, 1 – есть)	2,185	4,384	0,036	8,893	От 1,150 до 68,775
NT-proBNP >128 пг/мл (0 – нет, 1 – есть)	1,822	3,868	0,049	6,184	От 1,006 до 37,999
Индекс объема ЛП >34 мл/м ² (0 – нет, 1 – есть)	1,778	4,061	0,044	5,920	От 1,050 до 33,383
Константа	-5,540	11,416	0,001	0,004	–

ЛП – левое предсердие; ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; ЛЖ – левый желудочек; NT-proBNP – N-концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида.

Рисунок 3. Кривые ROC-анализа для прогнозирования фиброза левого предсердия >35%



Таким образом, проведенное исследование дало возможность получить математическую модель, позволяющую с высокой долей вероятности (82,5%) с помощью доступных неинвазивных показателей прогнозировать наличие выраженного (>35%) фиброза ЛП у пациентов с неклапанной ФП, что важно для выбора оптимальной тактики лечения.

Обсуждение

Для многих пациентов с ФП установлено, что радиочастотная КА является успешным методом лечения, однако примерно у $\frac{1}{3}$ пациентов, перенесших операцию, возникают рецидивы ФП даже после нескольких процедур [14, 17]. При устойчивой форме ФП частота рецидивов достигает 50% [18], поэтому улучшение отбора кандидатов на операцию КА может быть одним из методов повышения эффективности данного метода лечения.

Поскольку фиброз связан с устойчивостью ФП, а также с рецидивом ФП после абляции [19], оценка фиброза ЛП перед операцией может помочь в выборе пациента для успешной первичной или повторной абляции.

В недавно опубликованном проспективном когортном исследовании [13] было выявлено, что размер низковольтных зон, превышающий 30% от площади ЛП, является сильным предиктором рецидива в течение первого года после проведения первичной КА. В связи с этим нами в качестве критерия выраженного фиброза была выбрана IV степень фиброза, т.е. >35%, что заведомо ассоциировалось с ожидаемой невысокой эффективностью планируемого оперативного лечения.

Известно, что развитие ФП связано с ремоделированием и дилатацией ЛП, а также с ремоделированием ЛЖ [20]. Однако ассоциация между конкретным типом геометрии ЛЖ,

дилатацией ЛП и развитием ФП остается недостаточно изученной. Недавно опубликованные результаты ретроспективного анализа данных 4 444 пациентов продемонстрировали, что частота выявления ФП зависит от типа геометрического ремоделирования ЛЖ, который в свою очередь связан с размером ЛП и ФВ ЛЖ [21]. По данным этого исследования, такой тип геометрии ЛЖ, как эксцентрическая гипертрофия ЛЖ, среди всех типов ремоделирования в наибольшей степени ассоциировался с увеличением объема ЛП, снижением ФВ ЛЖ и частотой развития ФП, которая у пациентов с эксцентрической гипертрофией была выше (16,8%), чем у пациентов с нормальной геометрией ЛЖ (10,4%), концентрическим ремоделированием (10,5%) и концентрической гипертрофией (14,8%) ($p < 0,0001$). Это полностью согласуется с нашими результатами, показавшими, что наиболее распространенный фиброз ЛП наблюдался при таком типе геометрии ЛЖ, как эксцентрическая гипертрофия. По нашим данным, именно наличие эксцентрической гипертрофии ЛЖ явилось наиболее значимым предиктором выраженного фиброза ЛП: ее наличие повышало риск фиброза ЛП >35% в 8,89 раза (95% ДИ от 1,150 до 68,775; $p = 0,036$). Данный тип геометрии сердца, как показано ранее, ассоциировался с наиболее выраженной дилатацией ЛП, увеличением массы миокарда ЛЖ, начинающейся дилатацией ЛЖ и тенденцией к снижению систолической функции ЛЖ.

Вторым независимым предиктором выраженного фиброза явился уровень NT-proBNP >128 пг/мл. Как известно, уровень NT-proBNP >125 пг/мл является одним из критериев диагностики ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ [22]. Хотя мы не получили статистически значимой связи размеров фиброза с клиническими признаками ХСН, можно сделать вывод, что выраженный фиброз ЛП ассоциируется с начальными доклиническими проявлениями ХСН. Как известно, действие многих факторов риска развития ФП часто реализуется через диастолическую дисфункцию ЛЖ [23]. Хотя нами не было обнаружено статистически значимых связей между степенью фиброза и большинством показателей диастолической функции ЛЖ, тем не менее 3-й независимый предиктор – индекс объема ЛП >34 мл/м² – служит одним из основных критериев диастолической дисфункции ЛЖ [15].

Математическая модель, включающая данные, полученные с помощью доступных неинвазивных методов исследования, может быть применена в клинической практике для выявления пациентов с выраженным фиброзом ЛП, что позволит заранее выбрать либо консервативную тактику лечения, либо рассмотреть вариант расширенного воздействия на аритмогенный субстрат ФП в ЛП во время проведения первичной КА.

Ограничения

Проведенное исследование включает небольшое число пациентов. При проведении ВЭК методом «point by point»

не были установлены оптимальные параметры плотности картирования. У отдельных пациентов ВЭК выполнено на фоне ФП, что могло вызвать погрешность в расчете площади низковольтных зон ЛП.

Заключение

Таким образом, при отборе пациентов на катетерную абляцию по поводу фибрилляции предсердий целесообразно предварительно определить вероятность наличия выраженного фиброза левого предсердия путем оценки геометрии левого желудочка, индекса объе-

ма левого предсердия и определения уровня NT-proBNP в крови.

Предикторами выраженного фиброза левого предсердия (более 35% от площади левого предсердия) служат наличие эксцентрической гипертрофии левого желудочка, индекс объема левого предсердия $>34 \text{ мл/м}^2$ и уровень NT-proBNP $>128 \text{ пг/мл}$.

Конфликт интересов авторами не заявлен.

Статья поступила 20.09.19

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Hansen BJ, Zhao J, Csepe TA, Moore BT, Li N, Jayne LA et al. Atrial fibrillation driven by micro-anatomic intramural re-entry revealed by simultaneous sub-epicardial and sub-endocardial optical mapping in explanted human hearts. *European Heart Journal*. 2015;36(35):2390–401. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv233
- Schotten U, Verheule S, Kirchhof P, Goette A. Pathophysiological Mechanisms of Atrial Fibrillation: A Translational Appraisal. *Physiological Reviews*. 2011;91(1):265–325. DOI: 10.1152/physrev.00031.2009
- Platonov PG, Mitrofanova LB, Orshanskaya V, Ho SY. Structural Abnormalities in Atrial Walls Are Associated With Presence and Persistency of Atrial Fibrillation But Not With Age. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;58(21):2225–32. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.05.061
- Mahnkopf C, Badger TJ, Burgon NS, Daccarett M, Haslam TS, Badger CT et al. Evaluation of the left atrial substrate in patients with lone atrial fibrillation using delayed-enhanced MRI: Implications for disease progression and response to catheter ablation. *Heart Rhythm*. 2010;7(10):1475–81. DOI: 10.1016/j.hrthm.2010.06.030
- Gal P, Marrouche NF. Magnetic resonance imaging of atrial fibrosis: redefining atrial fibrillation to a syndrome. *European Heart Journal*. 2017;38(1):14–9. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv514
- Marrouche NF, Wilber D, Hindricks G, Jais P, Akoum N, Marchlinski F et al. Association of Atrial Tissue Fibrosis Identified by Delayed Enhancement MRI and Atrial Fibrillation Catheter Ablation: The DECAAF Study. *JAMA*. 2014;311(5):498–506. DOI: 10.1001/jama.2014.3
- Sanders P, Morton JB, Davidson NC, Spence SJ, Vohra JK, Sparks PB et al. Electrical remodeling of the atria in congestive heart failure: electrophysiological and electroanatomic mapping in humans. *Circulation*. 2003;108(12):1461–8. DOI: 10.1161/01.CIR.0000090688.49283.67
- van der Does LJME, de Groot NMS. Inhomogeneity and complexity in defining fractionated electrograms. *Heart Rhythm*. 2017;14(4):616–24. DOI: 10.1016/j.hrthm.2017.01.021
- Malcolm-Lawes LC, Juli C, Karim R, Bai W, Quest R, Lim PB et al. Automated analysis of atrial late gadolinium enhancement imaging that correlates with endocardial voltage and clinical outcomes: A 2-center study. *Heart Rhythm*. 2013;10(8):1184–91. DOI: 10.1016/j.hrthm.2013.04.030
- Badger TJ, Daccarett M, Akoum NW, Adjei-Poku YA, Burgon NS, Haslam TS et al. Evaluation of Left Atrial Lesions After Initial and Repeat Atrial Fibrillation Ablation: Lessons Learned From Delayed-Enhancement MRI in Repeat Ablation Procedures. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2010;3(3):249–59. DOI: 10.1161/CIRCEP.109.868356
- Akoum N, Morris A, Perry D, Cates J, Burgon N, Kholmovski E et al. Substrate Modification is a Better Predictor of Catheter Ablation Success in Atrial Fibrillation than Pulmonary Vein Isolation: An LGE-MRI Study. *Clinical Medicine Insights: Cardiology*. 2015;9:25–31. DOI: 10.4137/CMC.S22100
- Akoum N, Daccarett M, McGann C, Segerson N, Vergara G, Kupphally S et al. Atrial Fibrosis Helps Select the Appropriate Patient and Strategy in Catheter Ablation of Atrial Fibrillation: A DE-MRI Guided Approach. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2011;22(1):16–22. DOI: 10.1111/j.1540-8167.2010.01876.x
- Begg GA, Karim R, Oesterlein T, Graham LN, Hogarth AJ, Page SP et al. Left atrial voltage, circulating biomarkers of fibrosis, and atrial fibrillation ablation. A prospective cohort study. *PLOS ONE*. 2018;13(1):e0189936. DOI: 10.1371/journal.pone.0189936
- Calkins H, Hindricks G, Cappato R, Kim Y-H, Saad EB, Aguinaga L et al. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2017;14(10):e275–444. DOI: 10.1016/j.hrthm.2017.05.012
- Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2015;28(1):1–39.e14. DOI: 10.1016/j.jecho.2014.10.003
- Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF, Dokainish H, Edvardsen T et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography: Official Publication of the American Society of Echocardiography*. 2016;29(4):277–314. DOI: 10.1016/j.jecho.2016.01.011
- Parkash R, Tang ASL, Sapp JL, Wells G. Approach to the Catheter Ablation Technique of Paroxysmal and Persistent Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis of the Randomized Controlled Trials. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2011;22(7):729–38. DOI: 10.1111/j.1540-8167.2011.02010.x
- Verma A, Jiang C, Betts TR, Chen J, Deisenhofer I, Mantovan R et al. Approaches to Catheter Ablation for Persistent Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2015;372(19):1812–22. DOI: 10.1056/NEJMoa1408288
- Dzeshka MS, Lip GYH, Snezhitskiy V, Shantsila E. Cardiac Fibrosis in Patients With Atrial Fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015;66(8):943–59. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.06.1313
- Tsang TSM, Barnes ME, Bailey KR, Leibson CL, Montgomery SC, Takemoto Y et al. Left atrial volume: important risk marker of incident atrial fibrillation in 1655 older men and women. *Mayo Clinic Proceedings*. 2001;76(5):467–75. DOI: 10.4065/76.5.467
- Seko Y, Kato T, Haruna T, Izumi T, Miyamoto S, Nakane E et al. Association between atrial fibrillation, atrial enlargement, and left ventricular geometric remodeling. *Scientific Reports*. 2018;8(1):6366. DOI: 10.1038/s41598-018-24875-1
- Ponikowski PA, Voors AD, Anker S, Bueno H, Cleland JGF, Coats A et al. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;22(1):7–81. [Russian: Ponikowski PA, Voors AD, Anker S, Bueno H, Cleland JGF, Coats A et al. Рекомендации ESC по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности 2016. *Российский кардиологический журнал*. 2017;22(1):7–81.]. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-1-7-81
- Rosenberg MA, Manning WJ. Diastolic Dysfunction and Risk of Atrial Fibrillation: A Mechanistic Appraisal. *Circulation*. 2012;126(19):2353–62. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.113233

Саидова М. А., Андрианова А. М.

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

ИШЕМИЧЕСКАЯ МИТРАЛЬНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ: АЛГОРИТМ ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ, МЕСТО ТРЕХМЕРНОЙ ЧРЕСПИЩЕВОДНОЙ ЭХОКАРДИОГРАФИИ

Цель исследования	Определение диагностических маркеров тяжелых изменений митрального клапана (МК) у пациентов с ишемической митральной регургитацией (ИМР) и предложение модификации алгоритма эхокардиографического обследования.
Материал и методы	Обследованы 65 пациентов с легкой (n=22), умеренной (n=22) и тяжелой (n=21) ИМР методами двумерной (2D) трансторакальной эхокардиографии (ЭхоКГ) с доплерографией, чреспищеводной 2D- и 3D-ЭхоКГ (ЧП-ЭхоКГ).
Результаты	Параметры 3D-геометрии МК взаимосвязаны с показателями степени тяжести ИМР, глобального и регионарного ремоделирования левого желудочка (ЛЖ) и имеют различия при симметричном и асимметричном вариантах ИМР. При симметричном варианте перестройка МК коррелирует со степенью дилатации и снижения сократительной способности ЛЖ, при асимметричном варианте – с показателями регионарного ремоделирования. Тяжелая ИМР характеризуется снижением скорости смещения кольца ($27,0 \pm 6,6$ мм/с против $32,4 \pm 10,8$ мм/с при легкой ИМР; $p < 0,05$), уменьшением фракции объема тентинга ($32,5 \pm 14,8\%$ против $56,2 \pm 16,8\%$ при легкой ИМР; $p < 0,05$) и фракции площади кольца ($4,7 \pm 2,7\%$ против $6,6 \pm 4,5\%$ при легкой ИМР; $p < 0,05$) МК. Ширина струи регургитации (Vena contracta), радиус площади проксимальной изоскоростной поверхности (PISA), площадь эффективного регургитирующего отверстия (EROA), регургитирующий объем (Rvol), конечный систолический размер (КСР) ЛЖ, центральная струя регургитации $> 50\%$ площади левого предсердия (ЛП) имеют прогностическую значимость в диагностике тяжелых изменений МК, при достижении пороговых значений могут служить показаниями к 3D-ЧП-ЭхоКГ.
Выводы	Трехмерная чреспищеводная эхокардиография позволяет детально оценить геометрические и функциональные показатели МК, которые имеют различия в зависимости от тяжести и варианта ИМР. Для решения вопроса о хирургической коррекции МК выполнение 3D-ЧП-ЭхоКГ рекомендуется при наличии следующих комбинаций показателей: 1) Vena contracta $\geq 0,7$ см; PISA $\geq 1,0$ см; центральная струя МР $\geq 50\%$ площади ЛП; КСР ЛЖ $\geq 4,0$ см; 2) Vena contracta $\geq 0,6$ см; PISA $0,6-0,99$ см; EROA $\geq 0,3$ см ² ; RVol ≥ 45 мл; эксцентричная струя ИМР + эллиптическое отверстие ИМР.
Ключевые слова	Ишемическая митральная регургитация; трехмерная чреспищеводная эхокардиография
Для цитирования	Saidova M.A., Andrianova A.M. Ischemic Mitral Regurgitation: Echocardiographic Algorithm, the Place of Three-Dimensional Transesophageal Echocardiography. Kardiologiia. 2020;60(2):54–60. [Russian: Саидова М. А., Андрианова А. М. Ишемическая митральная недостаточность: алгоритм эхокардиографического обследования, место трехмерной чреспищеводной эхокардиографии. Кардиология. 2020;60(2):54–60]
Автор для переписки	Андрианова Анна Михайловна. E-mail: andrianovanna@gmail.com

Ишемическая митральная недостаточность как следствие перенесенного инфаркта миокарда (ИМ) или хронической ишемии миокарда занимает одно из лидирующих мест среди клапанных поражений сердца [1, 2]. Распространенность ее существенно возросла за последние десятилетия, что обусловлено продолжающейся «эпидемией неинфекционных заболеваний» (ожирения, метаболического синдрома, сахарного диабета, артериальной гипертензии) – факторов риска развития сердечно-сосудистых осложнений, а также повышением качества медицинской помощи и увеличением продолжительности жизни больных, перенесших ИМ [3, 4].

Известно, что выраженная митральная регургитация приводит к развитию хронической сердечной недостаточности и ассоциируется с плохим прогнозом [5].

Ишемическая митральная регургитация (ИМР) развивается при исходно интактных створках митрального клапана (МК), но по мере прогрессирования может приводить к гемодинамически значимой структурно-функциональной перестройке клапанного аппарата, диктующей необходимость хирургического вмешательства [2, 6, 7]. Тактика хирургической коррекции недостаточности МК во многом зависит от предоперационной оценки степени тяжести и механизма регургитации,

анатомического и функционального состояния МК [8–10]. В связи с расширением возможностей хирургического лечения ИМР, в том числе неуклонным ростом малоинвазивных транскатетерных операций на МК, важным является определение четких показаний к направлению на оперативное лечение [6, 11].

Общепринятыми методами диагностики ИМР являются трансторакальная эхокардиография (ТТ-ЭхоКГ) с использованием доплерографии, а также чреспищеводная ЭхоКГ (ЧП-ЭхоКГ) [11, 12]. Чреспищеводный датчик ввиду близости к сердцу дает возможность лучше визуализировать аппарат МК. Новое поколение датчиков, позволяющих выполнять трехмерную (3D) реконструкцию МК, продвинуло диагностику ИМР на новый уровень [13]. Преимущество 3D-ЧП-ЭхоКГ заключается в возможности получить детальную информацию о строении МК и подклапанных структур, включая объемное изображение створок, хорд, комиссур и фиброзного кольца клапана по всему его периметру [14].

Прогресс в изучении ИМР нашел отражение в клинических рекомендациях, пересмотр которых произошел в 2017 г. практически во всех профессиональных сообществах по кардиологии, эхокардиографии и кардиоваскулярной томографии [2, 3, 11]. В новых рекомендациях по неинвазивной оценке клапанных регургитаций Американского общества по ЭхоКГ подчеркивается, что 3D-ЧП-ЭхоКГ следует применять в тех случаях, когда диагностика ИМР затруднительна с помощью традиционной двумерной ЭхоКГ (2D-ЧП-ЭхоКГ). Причем 3D-ЧП-ЭхоКГ является предпочтительной среди методов диагностики, поскольку обладает более высокой информативностью [11].

Вместе с тем не разработан алгоритм эхокардиографической диагностики ИМР с учетом показаний для 3D-ЧП-ЭхоКГ. В связи с этим нами было проведено комплексное обследование пациентов с различной степенью тяжести ИМР с использованием возможностей ТТ-ЭхоКГ и ЧП-ЭхоКГ, включая трехмерное моделирование МК.

Цель исследования: оценка 3D-параметров геометрии и функции МК, их сопоставление с 2D-показателями степени ИМР и ремоделирования левого желудочка (ЛЖ), с дальнейшим определением диагностических маркеров тяжести недостаточности МК и разработкой эхокардиографического алгоритма обследования пациентов с ИМР.

Материал и методы

Проведено комплексное обследование 65 пациентов (36 мужчин и 29 женщин) с верифицированным диагнозом ишемической болезни сердца, наличием регургитаций легкой ($n=22$), умеренной ($n=22$) и тяжелой ($n=21$) степени по данным ТТ-ЭхоКГ [3, 15] в отсутствие органического поражения МК. Исследование проводилось

в соответствии с положениями Хельсинкской декларации, одобрено комитетом по этике ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ. Перед включением все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Три группы пациентов не различались по возрасту (средний возраст $65,4 \pm 8,9$ года) и наличию сопутствующей патологии, в том числе артериальной гипертензии (75%), стабильной стенокардии (80%), сахарного диабета (40%). По данным коронарографии (КГ), у 71% ($n=46$) больных имелись окклюзия одной или более коронарных артерий (и соответствующая локализация постинфарктного кардиосклероза – ПИКС); у 29% ($n=19$) пациентов – многососудистое поражение и хроническая ишемия миокарда без ПИКС. У 100% больных с тяжелой ИМР диагностирована сердечная недостаточность III функционального класса по NYHA. Адекватный контроль сердечно-сосудистой патологии на момент исследования был возможен за счет лекарственной терапии, которая была подобрана индивидуально каждому больному в соответствии с современными стандартами.

Пациентам на первом этапе проводили 2D-ТТ-ЭхоКГ, на втором – 3D-ЧП-ЭхоКГ. Исследование выполняли на ультразвуковом аппарате Vivid E-9 по стандартным методикам с использованием трансторакального (M5S) и чреспищеводного (6 VT-D) датчиков соответственно.

Протокол 2D-ТТ-ЭхоКГ включал оценку показателей глобального (конечный диастолический и конечный систолический объемы ЛЖ) и регионального (апикальное смещение заднемедиальной папиллярной мышцы и межпапиллярная дистанция) ремоделирования ЛЖ, расчет его фракции выброса (ФВ), индекса сферичности, определение локализации и протяженности нарушений региональной сократимости с подсчетом индекса асинергии. Для оценки степени тяжести ИМР использовали метод PISA (proximal isovelocity surface area, площадь проксимальной изоскоростной поверхности) с расчетом количественных показателей площади эффективного регургитирующего отверстия (EROA, effective regurgitant orifice area) и регургитирующего объема ($Rvol$, regurgitant volume) и полуколичественного показателя – ширины струи под регургитирующим отверстием (Vena Contracta).

На основании данных 3D-ЧП-ЭхоКГ и последующего off-line моделирования МК с применением программного обеспечения TomTec были проанализированы следующие параметры геометрии МК:

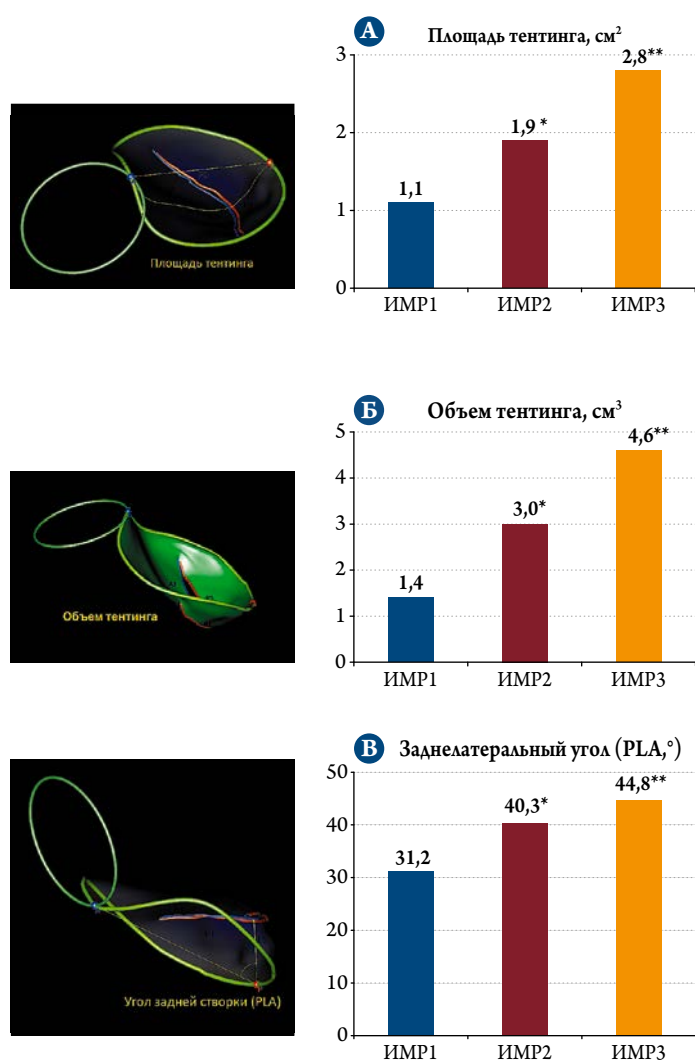
- 1) высота, площадь и диаметры кольца (переднезадний, переднелатерально-заднемедиальный, комиссуральный), индекс сферичности кольца (отношение переднезаднего диаметра к переднелатерально-заднемедиальному диаметру);

- 2) длина и площадь створок;
- 3) высота тентинга (расстояние между плоскостью кольца и точкой смыкания створок), площадь тентинга (площадь между плоскостью кольца и телами створок) и объем тентинга (объем между плоскостью кольца и телами створок);
- 4) заднелатеральный угол (PLA, Posterolateral Angle, или угол задней створки), непланарный угол и митрально-аортальный угол.

Анализ параметров в различные фазы сердечного цикла позволил оценить 3D-показатели функции МК:

- смещение и скорость смещения кольца;
- фракция площади кольца;
- фракция объема тентинга.

Рисунок 1. Параметры тентинга при различной тяжести ИМР по данным 3D-ЧП-ЭхоКГ



А – площадь; Б – объем; В – угол задней створки (заднелатеральный угол) митрального клапана. ИМР1, 2, 3 – ишемическая митральная регургитация I, II и III степени. Различия достоверно ($p < 0,05$) между * – ИМР1 и ИМР2; ** – ИМР2 и ИМР3. ИМР – ишемическая митральная регургитация; 3D-ЧП-ЭхоКГ – трехмерная чреспищеводная эхокардиография.

Для анализа полученных данных использовали статистический пакет SAS 9.4, применяли тесты Стьюдента, Краскела–Уоллеса, корреляционный анализ Пирсона, многофакторный регрессионный анализ, ROC-анализ. Результаты представлены в виде среднего значения и его стандартного отклонения ($M \pm SD$), объем тентинга – в виде медианы и межквартильного размаха [Q1; Q3].

Результаты и обсуждение

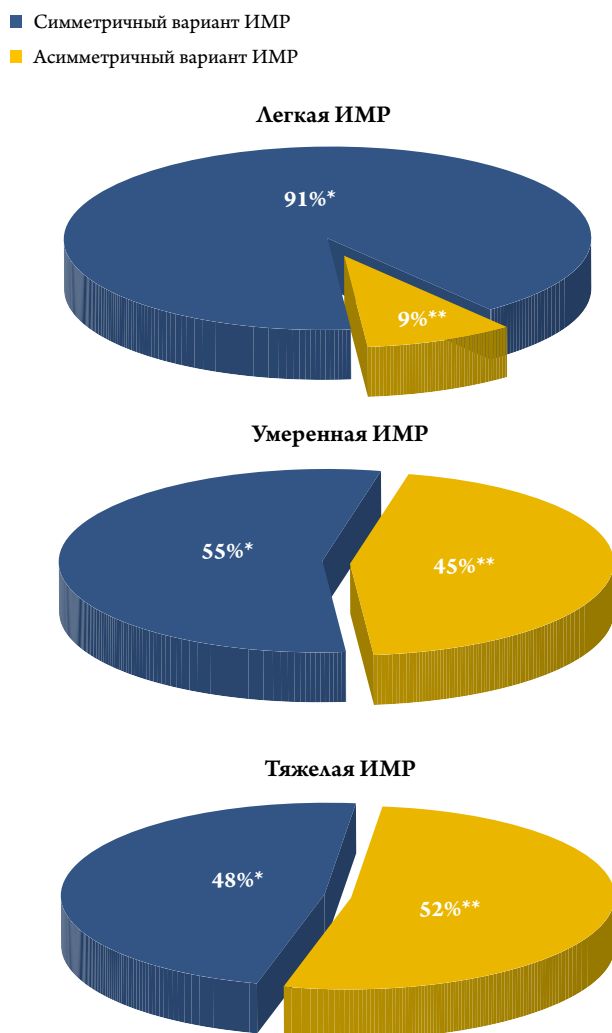
По данным 3D-ЧП-ЭхоКГ выявлено увеличение степени геометрической перестройки МК по мере прогрессирования ИМР, что проявлялось в изменениях кольца, створок и их тентинга [16]. Значительно увеличивались средние значения переднезаднего, латерально-медиального, комиссурального диаметров, окружности и площади кольца МК при умеренной и тяжелой ИМР по сравнению с показателями при легкой ИМР. Индекс сферичности кольца вследствие его растяжения приближался к 1,0 при тяжелой ИМР.

3D-реконструкция МК позволила оценить изменения створок МК во всех деталях. Долгое время считалось, что ИМР возникает при морфологически не измененных створках МК, однако методы 3D-визуализации позволили объективно доказать обратное. Выявлено значительное увеличение длины и площади обеих створок по мере увеличения тяжести ИМР, что согласовывалось с данными других исследований [8, 17].

Аномальная форма смыкания/натяжения створок клапана вследствие повышенной гемодинамической нагрузки и ремоделирования при тяжелой ИМР сопровождалась увеличением высоты ($1,07 \pm 0,34$ см) и площади ($2,76 \pm 0,98$ см²) тентинга примерно в 2 раза по сравнению с таковыми при легкой ИМР ($0,52 \pm 0,21$ и $1,10 \pm 0,43$ см² соответственно). Итогом увеличения площади створок являлся патологический объем тентинга: более 1,0 см³ при легкой ИМР ($1,35$ см³ [0,98; 2,21 см³] и более 4,0 см³ при тяжелой ИМР ($4,61$ см³ [3,76; 6,48 см³]), что также согласуется с результатами ранее проведенных исследований [8, 17, 18]. Угол натяжения задней створки (PLA) увеличивался от $31,2 \pm 12,7^\circ$ при легкой ИМР до $44,8 \pm 12,9^\circ$ при тяжелой ИМР (рис. 1).

Выявлено статистически значимое снижение скорости смещения и фракции площади кольца при тяжелой ИМР ($27,0 \pm 6,6$ мм/с против $32,4 \pm 10,8$ мм/с при легкой ИМР и $4,7 \pm 2,7\%$ против $6,6 \pm 4,5\%$ соответственно; $p < 0,05$ для всех). Таким образом, вследствие расширения и уплощения кольцо МК при тяжелой ИМР становится «адинамичным» и менее способным изменять форму в зависимости от фазы сердечного цикла. Снижение функциональных возможностей клапанного аппарата при тяжелой ИМР подтверждалось уменьшением

Рисунок 2. Частота выявления асимметричного и симметричного вариантов при различной тяжести ИМР



Различие частоты симметричных (*) и асимметричных (**) вариантов ИМР при легкой и умеренной/тяжелой ИМР достоверно ($p < 0,05$).
ИМР – ишемическая митральная регургитация.

фракции объема тентинга (до 32% против 56% при легкой ИМР; $p < 0,05$).

Корреляционный анализ показал значимую зависимость изменений геометрии и функции МК от выраженности глобального и регионарного ремоделирования ЛЖ и степени тяжести ИМР [19].

При анализе результатов отмечено, что показатели геометрии и функции МК внутри каждой группы отличаются гетерогенностью, что объясняется различиями в векторе сил, которые действуют на створки и приводят к развитию различных вариантов ИМР (симметричного и асимметричного) [1, 8, 18]. Асимметричный вариант ИМР выявлялся достоверно чаще при тяжелой ИМР (52%; $p < 0,05$) (рис. 2), а также у пациентов со сниженной ФВ ЛЖ (53% против 20% при сохраненной ФВ ЛЖ; $p < 0,05$).

На основании сопоставления данных ЭхоКГ с показателями КГ и локализацией перенесенного ИМ показано, что симметричный вариант ИМР формируется в результате окклюзии передней нисходящей артерии (ПНА) или ПНА + артерии тупого края (АТК) с развитием переднего ИМ, а также у пациентов с хронической ишемией миокарда (при многососудистом поражении без ПИКС). Асимметричный вариант ИМР развивается при окклюзии правой коронарной артерии (ПКА), огибающей артерии (ОА) или ПКА+ОА/АТК с развитием нижнебазального и бокового или заднебокового ИМ и нарушением регионарной сократимости нижней и задней стенок ЛЖ (боковой стенки ЛЖ).

При тяжелой ИМР 3D-показатели геометрии МК имели статистически значимые различия в зависимости от варианта: при асимметричном варианте высота тентинга была меньше ($0,97 \pm 0,11$ см против $1,18 \pm 0,15$ см), а площадь тентинга, напротив, больше, чем при симметричном варианте ($3,1 \pm 0,7$ см² против $2,4 \pm 0,4$ см²; $p < 0,05$); объем тентинга был увеличен (по сравнению с таковым при легкой ИМР), но в меньшей степени, чем при симметричном варианте ($4,6 \pm 0,7$ см³ против $5,5 \pm 0,5$ см³; $p < 0,05$). Фракция площади кольца ($5,1 \pm 0,9\%$ против $8,2 \pm 1,2\%$; $p < 0,05$) и фракция объема тентинга ($36,8 \pm 4,7\%$ против $48,4 \pm 3,6\%$; $p < 0,05$) также различались при двух вариантах ИМР (рис. 3).

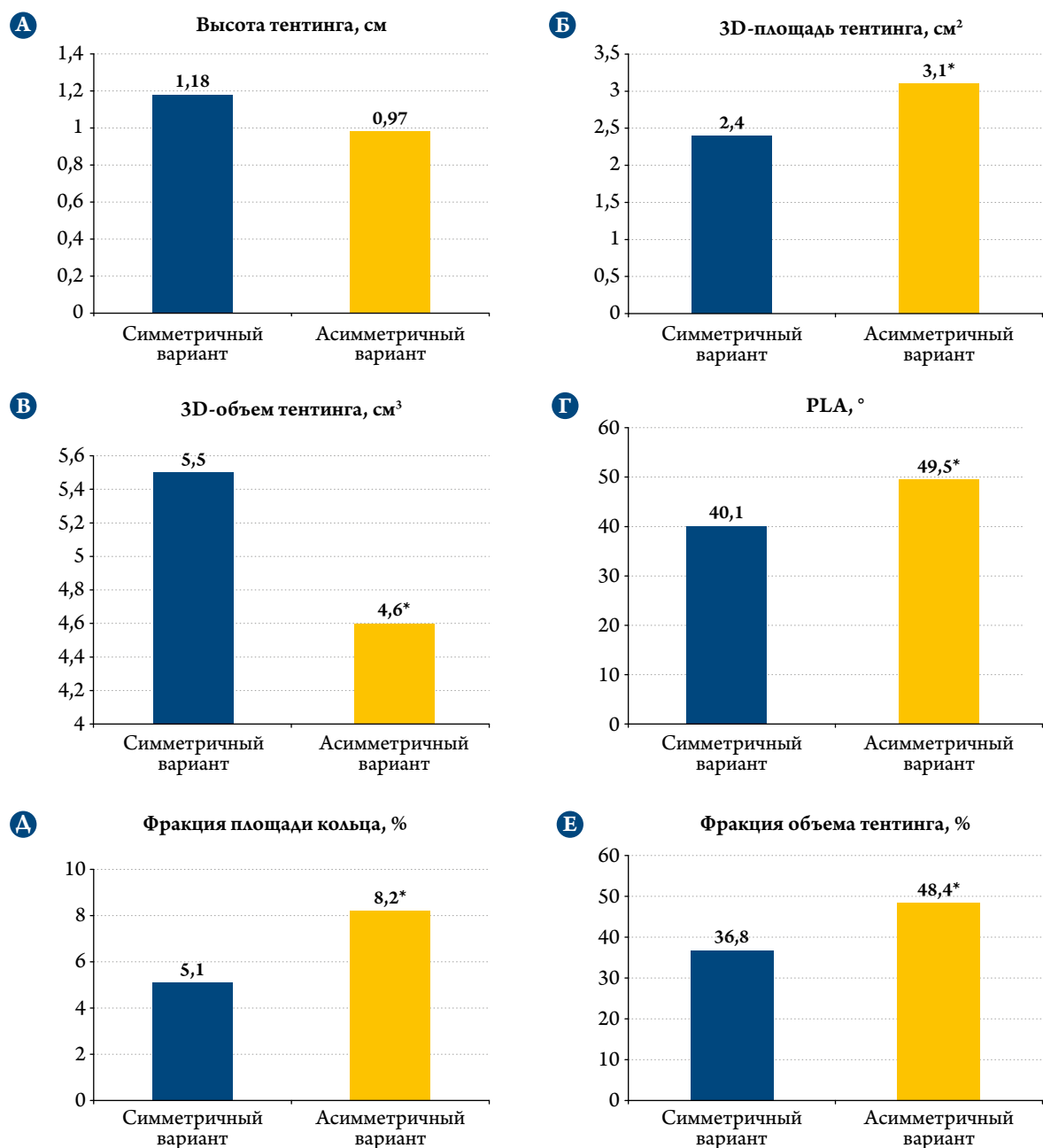
По данным корреляционного анализа изменения геометрии МК при симметричном варианте имеют достоверную зависимость от степени дилатации и снижения сократительной способности ЛЖ. На изменения геометрии МК при асимметричном варианте, главным образом, влияет выраженность регионарного ремоделирования ЛЖ (увеличение межпапиллярной дистанции и апикального смещения заднемедиальной папиллярной мышцы), что приводит к более значительному натяжению задней створки МК [19, 20].

На основании результатов анализа были рассчитаны разделяющие (или пороговые) значения параметров 2D-ТТ-ЭхоКГ, которые могут служить предикторами выраженных изменений 3D-геометрии и функции МК и, таким образом, – показаниями к последующему обследованию пациентов с ИМР.

Высокую диагностическую (информативную) значимость имеют следующие показатели тяжести ИМР: Vena Contracta, радиус PISA, EROA, Rvol; КСР ЛЖ и наличие центральной струи регургитации $> 50\%$ ЛП также высоко информативны. Разделяющие значения показателей определяются вариантом ИМР.

В результате анализа данных предложена модификация алгоритма обследования при ИМР с учетом показаний для 3D-ЧП-ЭхоКГ (рис. 4).

Рисунок 3. 3D-параметры тентинга (А–Г) и показатели функции МК (Д, Е) при симметричном и асимметричном вариантах тяжелой ИМР по данным 3D-ЧП-ЭхоКГ



А – высота; Б – площадь; В – объем; Г – угол задней створки (PLA); Д – фракция площади кольца; Е – фракция объема тентинга. * – различия показателей в подгруппах пациентов с симметричным и асимметричным вариантами ИМР достоверны ($p < 0,05$). МК – митральный клапан; ИМР – ишемическая митральная регургитация; 3D-ЧП-ЭхоКГ – трехмерная чреспищеводная эхокардиография.

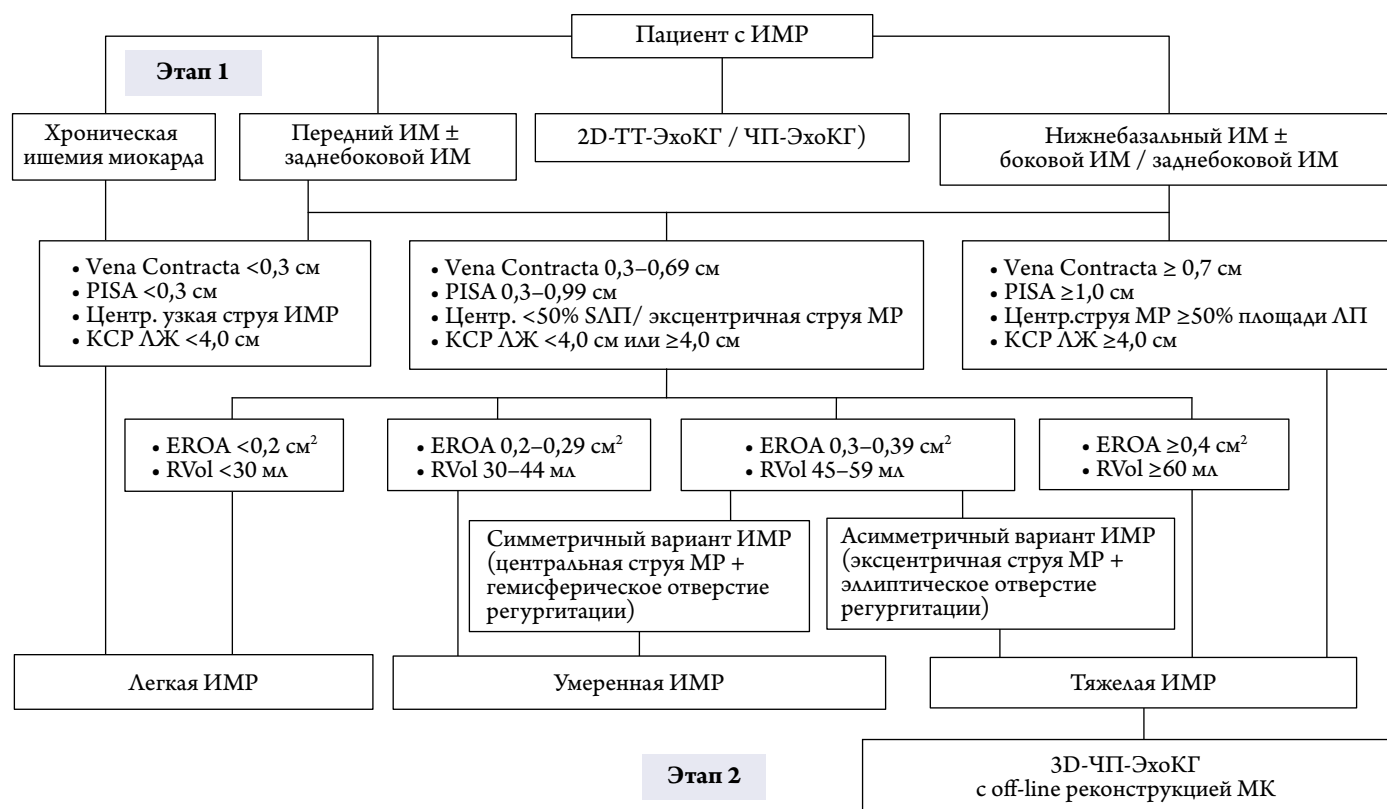
На первом этапе выполняется 2D-ТТ-ЭхоКГ (или 2D-ЧП-ЭхоКГ при наличии сложностей в измерениях) в соответствии со стандартом обследования. Отмечают рестрикцию обеих створок МК или преимущественно задней створки с соответствующим положением струи регургитации (центральной или эксцентричной). Если выявляется большой размер струи, то в парастернальной позиции по длинной оси (или апикальной четырехкамерной позиции) оценивают ширину Vena Contracta. Визуа-

лизируют PISA (в апикальной четырехкамерной позиции), в середине систолы измеряют радиус PISA.

Второй этап (ЧП-ЭхоКГ с 3D-реконструкцией МК) рекомендуется проводить в случае, если на первом этапе получены следующие показатели:

- 1) ширина Vena contracta $\geq 0,7$ см;
- 2) радиус PISA $\geq 1,0$ см;
- 3) центральная струя ИМР $\geq 50\%$ площади ЛП;
- 4) КСР ЛЖ $\geq 4,0$ см.

Рисунок 4. Алгоритм эхокардиографического обследования пациента с ИМР



ИМР – ишемическая митральная регургитация; ИМ – инфаркт миокарда; КСР ЛЖ – конечный систолический размер левого желудочка; ЛП – левое предсердие; МК – митральный клапан; МР – митральная регургитация; Vena Contracta – ширина струи регургитации; PISA – Proximal Isovelocity Surface Area (радиус площади проксимальной изоскоростной поверхности); EROA – Effective Regurgitant Orifice Area (площадь эффективного регургитирующего отверстия), Rvol – Regurgitant Volume (регургитирующий объем), S – площадь.

В других случаях (см. алгоритм на рис.4) показания к проведению 3D-ЧП-ЭхоКГ определяются вариантом ИМР (симметричный/асимметричный), значениями Vena Contracta, PISA, EROA, Rvol, наличием/отсутствием расширения ЛЖ. ЧП-ЭхоКГ и последующая 3D-реконструкция МК могут быть рекомендованы в случае, если указанные показатели превышают разделяющие значения для конкретного варианта ИМР.

Заключение

Трехмерная чреспищеводная эхокардиография позволяет оценить в деталях геометрические, включая объемные, а также функциональные показатели митрального клапана, которые имеют существенные различия, зависящие не только от тяжести ишемической митральной регургитации, но и ее варианта. Предложенный алгоритм на основании стандартных параметров двумерной транс-

торакальной эхокардиографии с доплерографией позволяет решить вопрос о показаниях для второго этапа обследования пациента с ишемической митральной регургитацией. Необходимость трехмерной визуализации клапана определяется степенью тяжести ишемической митральной регургитации, вариантом ишемической митральной регургитации (симметричный/асимметричный), состоянием левого желудочка. Анализ анатомии митрального клапана – это обязательная составляющая при оценке ишемической митральной регургитации на этапе предоперационной подготовки, которая помогает определить тактику хирургического лечения пациента с тяжелой ишемической митральной регургитацией.

Конфликт интересов авторами не заявляется.

Статья поступила 12.09.19

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Agricola E, Oppizzi M, Pisani M, Meris A, Maisano F, Margonato A. Ischemic mitral regurgitation: Mechanisms and echocardiographic classification. *European Journal of Echocardiography*. 2007;9(2):207–21. DOI: 10.1016/j.euje.2007.03.034
2. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, Fleisher LA et al. 2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart

- Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2017;135(25):e1159–95. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000503
3. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *European Heart Journal*. 2017;38(36):2739–91. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx391
4. Kuznetsov V.A., Yaroslavskaya E.I., Krinochkin D.V., Pushkarev G.S., Maryinskikh L.V. Factors Associated With Mitral Regurgitation in Men With Ischemic Heart Disease Without Myocardial Infarction. *Kardiologiia*. 2013;53(11):4–8. [Russian: Кузнецов В.А., Ярославская Е.И., Крinoчкин Д.В., Пушкарев Г.С., Марыинских Л.В. Факторы, ассоциированные с митральной регургитацией, у мужчин с ишемической болезнью сердца без инфаркта миокарда. *Кардиология*. 2013;53(11):4–8]
5. Goliasch G, Bartko PE, Pavo N, Neuhold S, Wurm R, Mascherbauer J et al. Refining the prognostic impact of functional mitral regurgitation in chronic heart failure. *European Heart Journal*. 2018;39(1):39–46. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx402
6. Bokeria L.A., Bokeria O.L., Fatulayev Z.F., Shengelia L.D. Mitral Regurgitation: Etiopathogenic Mechanisms and Review of Diagnostic Methods. *Kardiologiia*. 2017;57(3):75–80. [Russian: Бокерия Л.А., Бокерия О.Л., Фатулаев З.Ф., Шенгелия Л.Д. Митральная регургитация: этиопатогенетические механизмы и обзор диагностических методов. *Кардиология*. 2017;57(3):75–80]
7. Borger MA, Alam A, Murphy PM, Doenst T, David TE. Chronic Ischemic Mitral Regurgitation: Repair, Replace or Rethink? *The Annals of Thoracic Surgery*. 2006;81(3):1153–61. DOI: 10.1016/j.athorac-sur.2005.08.080
8. Dudzinski DM, Hung J. Echocardiographic assessment of ischemic mitral regurgitation. *Cardiovascular Ultrasound*. 2014;12(1):46. DOI: 10.1186/1476-7120-12-46
9. Acker MA, Parides MK, Perrault LP, Moskowitz AJ, Gelijns AC, Voisine P et al. Mitral-Valve Repair versus Replacement for Severe Ischemic Mitral Regurgitation. *New England Journal of Medicine*. 2014;370(1):23–32. DOI: 10.1056/NEJMoa1312808
10. Zeng X, Tan TC, Dudzinski DM, Hung J. Echocardiography of the Mitral Valve. *Progress in Cardiovascular Diseases*. 2014;57(1):55–73. DOI: 10.1016/j.pcad.2014.05.010
11. Zoghbi WA, Adams D, Bonow RO, Enriquez-Sarano M, Foster E, Grayburn PA et al. Recommendations for Noninvasive Evaluation of Native Valvular Regurgitation. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2017;30(4):303–71. DOI: 10.1016/j.echo.2017.01.007
12. Hahn RT, Abraham T, Adams MS, Bruce CJ, Glas KE, Lang RM et al. Guidelines for Performing a Comprehensive Transesophageal Echocardiographic Examination: Recommendations from the American Society of Echocardiography and the Society of Cardiovascular Anesthesiologists. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2013;26(9):921–64. DOI: 10.1016/j.echo.2013.07.009
13. 3D echocardiography. Shiota T, editor -Boca Raton: Taylor & Francis, CRC Press;2014. - 234 p. ISBN 978-1-84184-993-5
14. Noack T, Kiefer P, Ionasec R, Voigt I, Mansi T, Vollroth M et al. New concepts for mitral valve imaging. *Annals of Cardiothoracic Surgery*. 2013;2(6):787–95. DOI: 10.3978/j.issn.2225-319X.2013.11.01
15. Lancellotti P, Tribouilloy C, Hagendorff A, Popescu BA, Edvardsen T, Pierard LA et al. Recommendations for the echocardiographic assessment of native valvular regurgitation: an executive summary from the European Association of Cardiovascular Imaging. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*. 2013;14(7):611–44. DOI: 10.1093/ehjci/jet105
16. Andrianova A.M., Saidova M.A. Three-dimensional transesophageal echocardiography for assessment of geometry and function of the mitral valve in patients with various degrees of mitral regurgitation. *Emergency Cardiology*. 2017;1:14–24. [Russian: Андрианова А.М., Саидова М.А. Трехмерная чреспищеводная эхокардиография в оценке параметров геометрии и функции митрального клапана у пациентов с хронической ишемической митральной недостаточностью. *Неотложная кардиология*. 2017;1:14–24]
17. Zeng X, Nunes MCP, Dent J, Gillam L, Mathew JP, Gammie JS et al. Asymmetric versus Symmetric Tethering Patterns in Ischemic Mitral Regurgitation: Geometric Differences from Three-Dimensional Transesophageal Echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2014;27(4):367–75. DOI: 10.1016/j.echo.2014.01.006
18. Agricola E. Echocardiographic classification of chronic ischemic mitral regurgitation caused by restricted motion according to tethering pattern. *European Journal of Echocardiography*. 2004;5(5):326–34. DOI: 10.1016/j.euje.2004.03.001
19. Andrianova A.M., Saidova M.A., Bolotova M.N., Dobrovolskaya S.V., Makeev M.I. P1134. Correlations of three-dimensional mitral valve geometry with chronic ischemic mitral regurgitation severity in compliance with tethering phenotypes. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*. 2016;17(suppl_2):ii240. DOI: 10.1093/ehjci/jew262.002
20. Andrianova A.M., Saidova M.A., Bolotova M.N., Dobrovolskaya S.V. Comparative evaluation of symmetric and asymmetric ischemic mitral regurgitation according to the three-dimensional transesophageal and two-dimensional transthoracic echocardiography. *Atherosclerosis and Dyslipidemias*. 2017;2(27):74–83. [Russian: Андрианова А.М., Саидова М.А., Болотова М.Н., Добровольская С.В. Сравнительная оценка симметричного и асимметричного вариантов ишемической митральной регургитации по данным трехмерной чреспищеводной и двумерной трансторакальной эхокардиографии. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2017;2(27):74–83]

Изможерова Н. В., Попов А. А., Бахтин В. М.

ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Екатеринбург, Россия

АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ НЕКЛАПАННОЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ У ПОЛИМОРБИДНЫХ БОЛЬНЫХ

Цель	Оценка безопасности и эффективности антикоагулянтной терапии (АКТ) у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий (ФП) с учетом полиморбидности.
Материалы и методы	В одномоментное исследование включено 104 пациента с диагнозом неклапанной ФП, наблюдающихся в лечебных учреждениях г. Екатеринбурга. Проведены анкетирование и антропометрия участников, риск тромбоэмболических осложнений оценен по шкале CHA ₂ DS ₂ -VASc. Рассчитан индекс полиморбидности Чарлсон, на основании которого пациенты разделены на группы: первая – низкий уровень полиморбидности (не более 5 баллов), вторая – высокий уровень полиморбидности (6 и более баллов). Данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха (25%; 75%).
Результаты	Обследованная группа включала 40 мужчин и 64 женщины. Медиана возраста составила 71 (62,5; 80) год. Уровень полиморбидности – 5 (3; 6) баллов. Первая группа включала 64 пациента, вторая – 40. 39% пациентов выборки имели пароксизмальную форму ФП, 10% – персистирующую, 51% – постоянную. Наблюдалось возрастание доли пациентов с постоянной формой и снижение доли с пароксизмальной ФП в группе пациентов с высоким уровнем полиморбидности по сравнению с умеренным уровнем ($p < 0,01$). Показания к проведению АКТ имели 92 (88,5%) пациента. Из них АКТ получали 70,7%, не получали – 29,3%. Из принимавших антикоагулянты варфарин получали 18,5%, новые оральные антикоагулянты (НОАК) – 81,5%. Осложнения были зарегистрированы в 15,2% случаев АКТ. Кровотечения регистрировались в 21,7% случаев применения варфарина и 12,5% случаев терапии НОАК ($p = 0,32$). Медиана количества факторов риска кровотечений у одного пациента составила 5 (4; 5,5). Получена значимая ассоциация индекса Чарлсон и общего количества факторов риска ($R = 0,37$, $p < 0,05$).
Заключение	В условиях реальной клинической практики г. Екатеринбурга из 10 пациентов с ФП, имеющих показания к антикоагулянтной терапии, ее получают 7; НОАК назначаются в 4 раза чаще, чем варфарин. С возрастанием уровня полиморбидности увеличивается риск развития кровотечений на фоне проводимой АКТ, поэтому у полиморбидных пациентов более предпочтительным является стремление к назначению НОАК в качестве альтернативы варфарину.
Ключевые слова	Фибрилляция предсердий; антикоагулянты; мультиморбидность; коморбидность; фармакотерапия; кровотечения
Для цитирования	Izmozherova N. V., Popov A. A., Bakhtin V. M. Efficacy and safety of anticoagulant treatment for non-valvular atrial fibrillation in multimorbid patients. <i>Kardiologiya</i> . 2020;60(2):61–68. [Russian: Изможерова Н. В., Попов А. А., Бахтин В. М. Анализ эффективности и безопасности антикоагулянтной терапии при неклапанной фибрилляции предсердий у полиморбидных больных. <i>Кардиология</i> . 2020;60(2):61–68]
Автор для переписки	Изможерова Надежда Владимировна. E-mail: nadezhda_izm@mail.ru

Введение

Несмотря на опубликованные результаты крупных рандомизированных многоцентровых клинических исследований, посвященных применению антикоагулянтов для профилактики эмболических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) (ROCKET AF [1], ARISTOTLE [2], RE-LY [3], ACTIVE-W [4], AVERROES [5]), текущая практика диктует необходимость проведения мониторинга эффективности и безопасности антикоагулянтной терапии (АКТ). За последние годы было создано достаточно как зарубежных, так и отечественных регистров больных ФП [6–11]. В условиях реальной клинической практики основ-

ную долю составляют полиморбидные пациенты, для которых характерна полипрагмазия, которая может существенно повлиять на эффективность, переносимость и безопасность рекомендуемой терапии [12].

Цель исследования

Оценить безопасность и эффективность АКТ у пациентов с неклапанной ФП с учетом полиморбидности.

Материалы и методы

В одномоментное исследование включено 104 пациента с неклапанной ФП. Критериями включения явля-

лись установленный диагноз неклапанной ФП и наличие подписанного информированного добровольного согласия пациента на участие в исследовании. Критерий исключения – клапанная форма ФП (наличие митрального стеноза или протеза митрального клапана). Исследование проводилось на базе лечебных учреждений г.Екатеринбурга в период с 1 июня по 1 ноября 2018 года. Работа одобрена локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «УГМУ» на заседании № 5 от 18.05.2018.

Анкетирование пациентов проводилось с помощью специально разработанного вопросника, показания к АКТ определялись с помощью шкалы оценки риска тромбоэмболических осложнений при ФП CHA₂DS₂-VASc [13]. Проведены антропометрия, измерение артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений. Результаты лабораторных и инструментальных исследований получены из медицинской документации пациентов (истории болезни или амбулаторные карты). Учитывалось наличие следующих заболеваний: артериальная гипертензия (АГ), ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность (в т.ч. без явлений застоя, верифицированная ранее по данным медицинской документации, ультразвукового исследования сердца при повышенном уровне рго-BNP или BNP), острое нарушение мозгового кровообращения, транзиторная ишемическая атака, тромбоэмболия легочной артерии, ожирение, хроническая болезнь почек, остеоартроз, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, гепатит, цирроз печени, ревматоидный артрит, бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких, онкологические заболевания. На основании полученных данных рассчитывался индекс Чарлсон [14, 15]. Учитывая сложность интерпретации патогенетических связей, выявляемых в амбулаторных условиях заболеваний, в качестве рабочего термина, означающего наличие нескольких заболеваний у одного пациента, приняли «полиморбидность». Пациенты со значением индекса от 0 до 5 были отнесены к группе с умеренным уровнем полиморбидности (группа 1), индексом 6 и выше – к группе с высоким уровнем полиморбидности (группа 2).

Косвенно об эффективности проводимой АКТ судили по частоте ее назначения у пациентов, имевших к ней показания (балл по шкале CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 баллов у мужчин и ≥ 3 баллов у женщин) [13], для пациентов, принимавших варфарин – по достижению целевого уровня международного нормализованного отношения (МНО) 2,0–3,0 [13], а для получавших НОАК (не-витамин-К-зависимые оральные антикоагулянты) – по рациональности выбора применяемых дозировок.

Безопасность АКТ оценивали по частоте возникновения кровотечений при использовании разных типов антикоагулянтов. Учитывалось наличие в анамнезе геморрагических событий любых локализаций (внутричерепные, же-

лудочно-кишечные, геморроидальные, носовые, десневые, склеральные, экхимозы). Факторы риска геморрагических осложнений определяли у всех пациентов [13].

Статистическая обработка данных проводилась в среде «Statistica 10.0». Для описания данных были использованы медиана и межквартильный размах (25%; 75%). Проверка различия значений по выборкам проводилась с помощью критерия Манна–Уитни, проверка различия относительных показателей – с помощью двустороннего точного критерия Фишера и критерия χ^2 Пирсона. Для оценки ассоциации признаков использовался критерий корреляции Спирмена. Различия и корреляции считались статистически значимыми при достижении уровня доверительной вероятности $p < 0,05$.

Результаты

Обследованная группа включала 40 мужчин и 64 женщины (табл. 1). Характеристика сопутствующей патологии приведена в таблице 2.

Группу умеренной полиморбидности составили 64 человека (группа 1), высокой – 40 (группа 2). Большая часть обследованных пациентов имела высокий риск развития системной тромбоэмболии, который возрастал с увеличением уровня полиморбидности. Пациенты группы 1 имели в среднем 4 (3; 5) фактора риска кардиоэмболического инсульта, группы 2 – 5 (5; 7) факторов риска по шкале CHA₂DS₂-VASc ($p < 0,01$).

Таблица 1. Общая характеристика группы

Параметр	Значение, медиана (25%; 75%)
Возраст, лет	71 (62,5; 80)*
Индекс массы тела, кг/м ²	28,7 (25,7; 31,8)
Систолическое артериальное давление (САД), мм рт. ст.	130 (120; 140)
Диастолическое артериальное давление (ДАД), мм рт. ст.	80 (72; 85)
Частота сердечных сокращений (ЧСС), уд./мин	72 (65; 80)
CHA ₂ DS ₂ -VASc	5 (3; 6)
Индекс Чарлсон	5 (3; 6)
Глюкоза, ммоль/л	5,6 (5,1; 6,6)
Аспаратаминотрансфераза (АСТ), ЕД/л	24,7 (19; 31)
Аланинаминотрансфераза (АЛТ), ЕД/л	24 (17,5; 31)
Креатинин, мкмоль/л	90,3 (82; 104)
Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по CKD-EPI, мл/мин/1,73 м ²	61,3 (45,8; 73,8)
Клиренс креатинина по Кокрофту–Голту, мл/мин	71,2 (58,3; 92,5)
Гемоглобин, г/л	132,5 (121; 143)
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	214 (192; 245)

* – в возрасте менее 65 лет находилось 30 (28,8%) пациентов, от 65 до 74 лет – 29 (27,9%), от 75 лет и старше – 45 (43,3%).

Таблица 2. Частота выявления сопутствующей патологии

Заболевание	Частота выявления, число пациентов (%)
Артериальная гипертензия	92 (88,5)
Сахарный диабет 2 типа	33 (31,7)
Стабильная стенокардия	36 (34,6)
Острый коронарный синдром в анамнезе	24 (23,1)
Инфаркт миокарда в анамнезе	10 (9,6)
Нестабильная стенокардия в анамнезе	14 (13,5)
Хроническая сердечная недостаточность	82 (78,8)
Острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу в анамнезе	20 (19,2)
Транзиторная ишемическая атака в анамнезе	8 (7,7)
Острое нарушение мозгового кровообращения по геморрагическому типу в анамнезе	1 (1,0)
Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) в анамнезе	1 (1,0%)
Ожирение (индекс массы тела $\geq 30,0$ кг/м ²)	39 (37,9)
Снижение скорости клубочковой фильтрации ниже 90 мл/мин/1,73 м ²	85 из 93 пациентов, у которых было известно значение СКФ (91,4)
Хронический гепатит	8 (7,7)
Цирроз печени	0 (0,0)
Язвенная болезнь, обострение	2 (1,9)
Язвенная болезнь в анамнезе	13 (12,5)
Эрозии слизистой желудка на момент осмотра	1 (1,0)
Эрозии слизистой желудка в анамнезе	13 (12,5)
Желудочно-кишечное кровотечение	6 (5,8)
Бронхиальная астма	12 (11,5)
Хроническая обструктивная болезнь легких	10 (9,6)
Остеоартроз	46 (44,2)
Ревматоидный артрит	5 (4,8)
Боли в спине	44 (42,3)
Рак молочной железы	4 (3,8)
Рак толстой кишки	3 (2,9)
Рак почки	5 (4,8)
Онкологические заболевания других локализаций	3 (2,9)

Медианы уровней глюкозы и холестерина сыворотки крови в выборке оказались выше нормы. Сахарный диабет 2 типа диагностирован у каждого третьего пациента. Значительная доля больных имела избыточную массу тела, а каждый третий – ожирение.

Артериальная гипертензия является наиболее значимым фактором риска развития ФП: она была диагностирована у 9 пациентов из 10. Медианы систолического и диастолического АД были в пределах целевого уровня (менее 140/90 мм рт. ст.).

Каждый четвертый пациент перенес острый коронарный синдром. Стабильная стенокардия напряжения выявлялась у каждого третьего.

Каждый пятый обследованный к моменту осмотра уже перенес ишемический инсульт. У подавляющего большинства пациентов (8 из 10) были выявлены клинические признаки и симптомы ХСН. Также 9 пациентов из 10 обследованных имели нарушение функции почек различной степени тяжести. Медианы скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и клиренса креатинина у обследованных пациентов были ниже нормы.

Срединные значения активности печеночных трансаминаз уровня гемоглобина и содержания тромбоцитов оказались в пределах нормы.

Пароксизмальную форму фибрилляции предсердий имели 39% пациентов, 10% – персистирующую, 51% – постоянную. Наблюдалось статистически значимое возрастание доли пациентов с постоянной формой и снижение доли с пароксизмальной в группе пациентов с высоким уровнем коморбидности по сравнению с умеренным уровнем ($p < 0,01$) (рис. 1).

Анализ структуры проводимой АКТ

Показания к проведению терапии антикоагулянтами (балл CHA₂DS₂-VASc 3 и более для женщин и 2 и более для мужчин) имели 92 (88,5%) пациента. Из них антикоагулянтную терапию получали 65 (70,7%) человек, не получали – 27 (29,3%) человек. На рисунке 2 представлено число пациентов, принимавших различные антикоагулянты. Соотношение назначений варфарина и НОАК составило 1:4,4. Из 27 пациентов, не получавших показанную им АКТ, 6 человек получали ее ранее и прекратили прием, у 5 ФП была выявлена впервые и АКТ не была инициирована на момент исследования, 13 пациентам АКТ никогда не назначалась. Замена АКТ на антитромбоцитарную была зафиксирована у 16 из 27 (59,3%) не принимавших АКТ пациентов.

Соотношение частоты назначения различных типов антикоагулянтов не различалось у пациентов различного уровня полиморбидности ($p > 0,05$) (рис. 3).

Из 12 получавших варфарин пациентов лишь 1 определял МНО ежемесячно, 10 пациентов – реже, а 1 пациент не контролировал вовсе. Медиана уровня МНО у пациентов, получавших варфарин, составила 2,17 (1,32; 2,54). На момент осмотра МНО находилось в целевом диапазоне у 5 пациентов, у 3 оно было менее 2,00, у 4 пациентов значение МНО по данным медицинской документации установить не удалось.

У 11 пациентов ранее проводилась терапия варфарином, прекращенная по причине невозможности контроля МНО или развития кровотечений. Из них у 8 в качестве альтернативы были выбраны НОАК, 3 – прием АКТ не возобновили.

Анализ безопасности проводимой АКТ

Осложнения возникали в 12 из 79 (15,2%) случаев АКТ. Кровотечения регистрировались в 5 из 23 (21,7%) случаях

применения варфарина и в 7 из 56 (12,5%) случаев терапии НОАК (различие незначимо, $p=0,32$).

Частота кровотечений не различалась на фоне терапии варфарином и НОАК в группах умеренной (варфарин – 2 из 13 (15,4%), НОАК – 3 из 30 случаев (10,0%) АКТ) и высокой [варфарин – 3 из 10 (30,0%), НОАК – 4 из 26 случаев (15,4%) АКТ] полиморбидности ($p>0,05$).

Не обнаружено статистически значимых различий частоты кровотечений при терапии варфарином и НОАК. В группе умеренной полиморбидности относительный риск «варфарин: НОАК» = 1,6 (95% доверительный интервал: 0,2–11,2, $p>0,05$), высокой – относительный риск 2,4 (95% доверительный интервал: 0,4–13,2; $p>0,05$).

Частота отдельных факторов риска [13] в исследованной выборке пациентов указана в таблице 3.

Медиана общего количества факторов риска кровотечений у одного пациента по выборке в целом составила 5 (4; 5,5), в группе умеренной полиморбидности – 4,5 (3; 5), высокой – 5 (4; 6), различие между ними статистически значимо ($p=0,02$). Получена значимая корреляция индекса Чарлсон и общего количества факторов риска ($R=0,37$, $p<0,05$).

Наличие АГ считается модифицируемым фактором риска развития кровотечений на фоне АКТ, особенно при неконтролируемом уровне АД и систолическом АД более 160 мм рт. ст. [13]. В исследованной выборке АГ диагностирована практически у всех пациентов. Целевые значения АД (менее 140/90 мм рт. ст.) достигнуты у 58 из 92 (63,0%) человек, имеющих показания к АКТ. Не обнаружено статистически значимых различий данного показателя между группами умеренной (61,5%) и высокой (65,0%) полиморбидности ($p>0,05$).

Прием антиагрегантов и нестероидных противовоспалительных препаратов чаще встречался в группе 2 по сравнению с группой 1, однако различия были статистически не значимы.

Нарушение функции почек – полимодальный фактор риска развития кровотечений на фоне проводимой АКТ. Снижение СКФ ниже 90 мл/мин/1,73 м² выявлено у 9 из 10 обследованных. Индекс Чарлсон имел отрицательную ассоциацию со значением скорости клубочковой фильтрации ($R = -0,54$, $p<0,05$). Распределение частоты различных категорий СКФ в зависимости от уровня полиморбидности приведено на рисунке 4. Характерно, что у высоко полиморбидных больных распределение категорий СКФ статистически значимо смещено в сторону прогрессирующего поражения почек ($p=0,02$).

Наличие у пациента ряда факторов риска требует коррекции дозы используемого НОАК. Инструкция по применению препарата Прадакса® (дабигатрана этексилат) рекомендует снижение дозы со 150 мг 2 раза в день до 110 мг 2 раза в день у пациентов в возрасте 80 лет и стар-

Рисунок 1. Формы фибрилляции предсердий у пациентов выборки

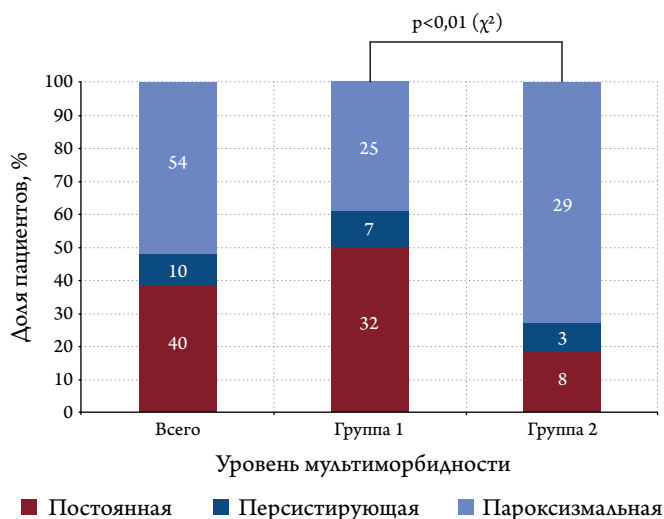


Рисунок 2. Антикоагулянты, получаемые пациентами

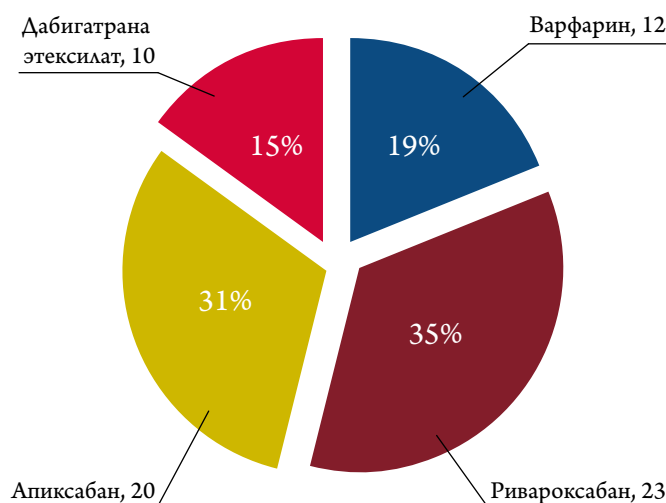


Рисунок 3. Частота назначения различных типов антикоагулянтов у пациентов

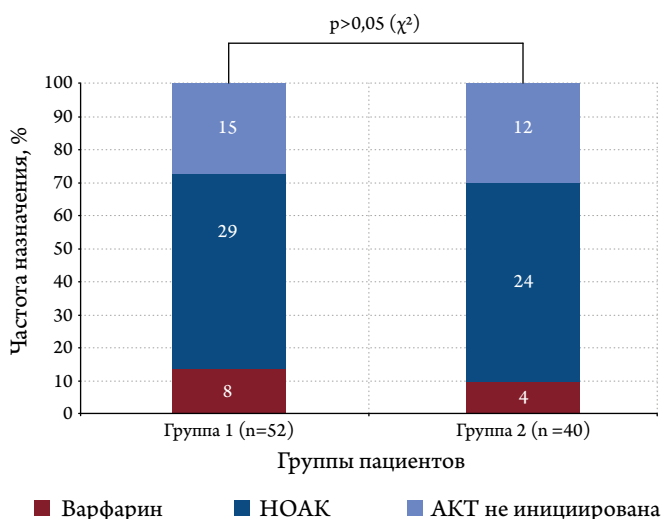


Рисунок 4. Категории СКФ
в зависимости от уровня полиморбидности

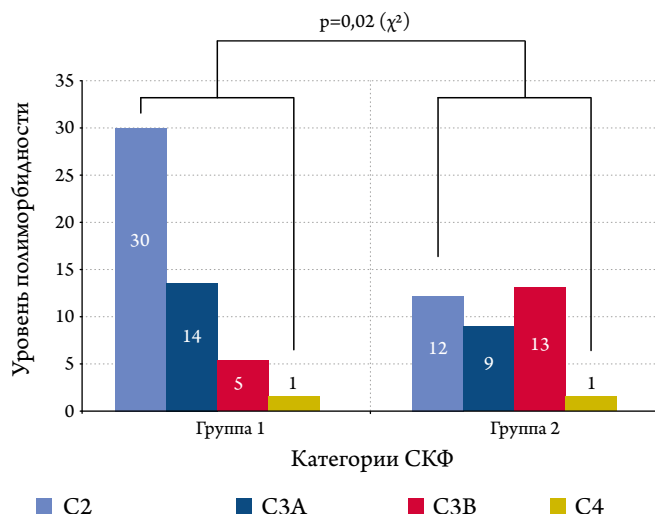


Таблица 3. Частота выявления
факторов риска кровотечений при АКТ [13]

Факторы риска	Частота выявления		
	Все имевшие показания к АКТ, n=92	Группа 1, n=52	Группа 2, n=40
1. Модифицируемые			
Артериальная гипертензия	96,7%	96,2%	97,5%
Прием антиагрегантов	41,3%	34,6%	50,0%
Прием нестероидных противовоспалительных препаратов	45,7%	36,5%	57,5%
Потребление более 8 единиц алкоголя в неделю	8,9%	13,7%	2,6%
Язвы или эрозии желудочно-кишечного тракта	21,7%	15,4%	30,0%
2. Потенциально модифицируемые			
Анемия	27,2%	28,8%	25,0%
Снижение скорости клубочковой фильтрации ниже 90 мл/мин/1,73 м²	98,6%	95,7%	100,0%
Нарушение функций печени	1,1%	1,9%	0,0%
Тромбоцитопения	15,2%	11,5%	20,0%
3. Немодифицируемые			
Возраст 65 лет и старше	80,4%	71,2%	92,5%*
«Большое» кровотечение в анамнезе (язвенное кровотечение, геморрагический инсульт)	5,4%	7,7%	2,5%
Цирроз печени	0,0%	0,0%	0,0%
Злокачественное новообразование	17,4%	7,7%	30,0%

** – значимое различие частоты фактора риска между группами умеренной и высокой полиморбидности ($p < 0,05$, двусторонний точный критерий Фишера).

КАПОТЕН

СКОРАЯ ПОМОЩЬ ГИПЕРТОНИКУ



- 1 Показан большинству гипертоников при внезапном повышении артериального давления¹
- 2 Быстро снижает артериальное давление в течение 30 минут¹
- 3 Включен в Стандарты лечения как препарат первой помощи при высоком артериальном давлении²

Информация для медицинских и фармацевтических работников

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

¹Гипертензивные кризы / Под ред. С.Н. Терещенко, Н.В. Плаунова. – М.: Медпресс-информ, 2013. – С. 21-23.

²Приказ Минздрава России от 05.07.2016 N 470н "Об утверждении стандарта скорой медицинской помощи при гипертензии" (Зарегистрировано в Минюсте России 18.07.2016 N 42897)

ше. Ксарелто® (ривароксабан) необходимо использовать в дозе 15 вместо 20 мг 1 раз в день у пациентов с умеренным нарушением функции почек (клиренс креатинина ниже 50 мл/мин). Эликвис® (апиксабан) требует снижения дозы с 5 до 2,5 мг 2 раза в сутки при наличии у пациента хотя бы двух факторов риска из трех: возраст 80 лет и старше, масса тела 60 кг и менее, уровень креатинина сыворотки 133 мкмоль/л и выше.

В целом коррекция дозы требовалась 32 из 92 (36,4%) пациентов, имевших показания к АКТ. С увеличением уровня полиморбидности статистически значимо повышалось число пациентов, требовавших коррекции дозы НОАК: 12 из 64 (18,8%) умеренно полиморбидных и 24 из 40 (60,0%) высоко полиморбидных ($p < 0,01$).

Правильный режим дозирования НОАК был выбран у 31 (58,5%) пациента, неправильный – у 20 (37,7%), у двух пациентов (3,8%) оценить корректность режима дозирования НОАК не удалось из-за отсутствия данных о клиренсе креатинина. Отмечается, что у 18 (90,0%) пациентов доза была необоснованно занижена и лишь у 2 – завышена. В среднем 4 пациента из 10 получали некорректную дозу НОАК.

Обсуждение

Основную долю пациентов, наблюдавшихся в амбулаторных лечебных учреждениях г. Екатеринбурга, составили больные с постоянной формой ФП (51%), несколько меньшую часть – с пароксизмальной формой (39%), реже встречались пациенты с персистирующей формой (10%). Сходные данные были получены при анализе данных регистра РЕКВАЗА-ФП, сформированного на базе лечебных учреждений разных городов: в г. Ярославль постоянная форма ФП выявлена в 65,6% случаев, пароксизмальная – 30,2%, персистирующая – 4,2% [6]; в г. Курск постоянная форма ФП выявлена в 51,3% случаев, пароксизмальная – 12,8%, персистирующая – 35,8 [10]. Вместе с тем наблюдается совершенно иная картина по данным глобальных регистров, где преобладает пароксизмальная форма ФП. Так, в популяции пациентов, включенных в регистр Gloria AF, она встречается в 53,4% случаев, в популяции пациентов регистра GARFIELD – 71,3%, что можно связать с особенностями критериев включения. В анализы Gloria AF и GARFIELD включались только пациенты, у которых диагноз ФП был установлен не ранее, чем за 3 месяца и 6 недель до исходного визита соответственно.

При наличии высокого риска тромбоэмболических осложнений АКТ показана во всех случаях ФП не зависимо от выбранной стратегии ведения пациента (контроль ритма или частоты сердечных сокращений) [16]. Несмотря на убедительные доказательства преимущества НОАК в профилактике кардиоэмболических осложнений в сравнении с варфарином [16], до сих пор распространены си-

туации неадекватного дозирования, досрочного прекращения терапии или отказа от ее назначения. Основными причинами этого являются геморрагические осложнения, предполагаемый высокий риск кровотечений и неудобство мониторинга показателей коагулограммы [13].

Частота назначения АКТ в условиях клинической практики различается по данным разных регистров. Анализ РЕКВАЗА-ФП (г. Рязань) за 2014 г. показал, что необходимую АКТ получали лишь 4,2% больных ФП, сходный показатель получен в Омском региональном регистре за 2013 г. – 4,3% [7]. В то же время в отечественной популяции многоцентрового исследования Gloria AF, набор пациентов в которое был завершен в 2014 г., получено совершенно иное значение – 88,4% [9]. Вероятно, описанное расхождение связано с особенностями ведения пациентов в разных регионах Российской Федерации. Кроме того, большинство центров, производивших включение пациентов в регистр Gloria AF, были локализованы на базе крупных лечебно-профилактических учреждений и академических клинических центров, что, безусловно, являлось смещающим фактором, отдаляющим данное исследование от реальной клинической практики. Ретроспективный анализ данных клиники Первого МГМУ имени И. М. Сеченова, показал, что АКТ получали 61% больных ФП, требовавших профилактики тромбоэмболических осложнений (2015 г.). [7]. Данные регистра РЕКВАЗА-ФП (г. Курск) за 2014 г. продемонстрировали, что частота проведения АКТ не превышала 33,2% [10].

В настоящее исследование включались пациенты, наблюдавшиеся в лечебных учреждениях г. Екатеринбурга в 2018 г. Отмечается высокая частота назначения АКТ (70,7%), значительно превосходящая данные, полученные из различных регистров. Такое отличие можно связать с прогрессивными изменениями в подходах к назначению АКТ по сравнению с 2014–2015 гг. В 2007–2008 гг. все пациенты с ФП, имевшие показания к АКТ, получали варфарин [17]. В 2009 г. был зарегистрирован препарат Прадакса®, в 2012 – Ксарелто® и Эликвис®. В 2014 и 2015 гг. имелись существенные различия в рекомендациях по назначению АКТ [18], в 2015 г. резко возросла частота назначения НОАК. В 2016 г. были опубликованы новые клинические рекомендации Европейского общества кардиологов по лечению больных с ФП, в которых подчеркивалась безопасность и эффективность НОАК.

При назначении оральных антикоагулянтов пациентам с ФП, в случае отсутствия противопоказаний к приему НОАК их применение более предпочтительно, чем прием непрямых антикоагулянтов (класс рекомендаций I, уровень доказательности A) [13]. На основе мета-анализа крупных многоцентровых рандомизированных клинических испытаний был сделан вывод о том, что НО-

АК превосходят варфарин по безопасности и, как минимум, не менее эффективны [19, 20].

В настоящем анализе частота назначения НОАК составила 81,5%, варфарина – 18,5%, что соответствует клиническим рекомендациям [13]. Не прослеживалось связи между уровнем коморбидности и соотношением в частоте назначений прямых и непрямых антикоагулянтов.

Терапия варфарином является эффективной и безопасной только в случае достижения целевого для большинства пациентов уровня МНО 2,0–3,0, а также нахождения его в данном диапазоне не менее 65% времени наблюдения. По данным обобщенного регистра РЕКВАЗА за 2012–2013 гг., целевой показатель МНО достигался лишь в 26,3–39,5% случаев [21]. В настоящем анализе из 8 принимавших варфарин пациентов, у которых было известно значение МНО, целевой уровень был достигнут у 5 (41,7%), медиана МНО составила 2,17 и находилась в терапевтическом диапазоне.

Остро встает проблема приверженности пациентов при использовании варфарина. Согласно инструкции к препарату Варфарин Никомед® оптимальным считается контроль МНО не реже 1 раза в месяц. Из 12 принимавших варфарин пациентов лишь один определял МНО с рекомендованной частотой, остальные делали это гораздо реже либо вовсе не контролировали его. Отсутствие адекватного контроля МНО значительно повышает риск развития осложнений АКТ [13]. Варфарин известен также и крайне высоким потенциалом лекарственного и пищевого взаимодействия [6]. Все вышесказанное объясняет, почему в ряде случаев терапия данным препаратом сопряжена с более высоким риском кровотечений по сравнению с НОАК.

Значительная доля пациентов, наблюдающихся в условиях реальной клинической практики, имеет высокий уровень полиморбидности. Учитывая сложность фармакотерапии варфарином, возрастание риска кровотечений с ростом уровня полиморбидности, тенденция к назначению НОАК оптимальна. Кроме того, высокий риск осложнений АКТ не является противопоказанием к ее назначению, а требует взвешенного анализа и тщатель-

ного клинического наблюдения за пациентами. Вместе с тем работа с НОАК также требует назначения корректных доз препаратов. Необоснованное назначение неполных доз препаратов для АКТ делает невозможным сопоставление результатов профилактики повторных событий в условиях реальной практики с данными клинических исследований. В настоящем исследовании у 37,7% пациентов, принимавших НОАК, был выбран неправильный режим дозирования, причем в 9 случаях из 10 дозировка необоснованно занижалась и лишь в одном – повышалась.

Полученные результаты отражают высокую актуальность постоянной образовательной работы с врачами первичного звена по вопросам корректного назначения и дозирования НОАК.

Выводы

1. В условиях реальной клинической практики г. Екатеринбурга АКТ получают 7 из 10 пациентов с ФП, имеющих показания к ее назначению, при этом НОАК назначают в 4 раза чаще, чем варфарин.
2. С возрастанием уровня полиморбидности увеличивается риск развития кровотечений на фоне проводимой АКТ, поэтому в отношении полиморбидных пациентов оправданным является стремление врачей к назначению НОАК, отдавая ему предпочтение перед варфарином при отсутствии противопоказаний.
3. Необходима работа с врачами первого контакта для увеличения числа пациентов с корректно назначенными дозами НОАК.

Благодарность

Авторы выражают искреннюю благодарность Абрамовой К.Д., Березиной О.А., Епифанову П.А., Капранову А.И., Красулину Е.М., Лаптевой А.Б., Макаровой Д.С., Мелентьеву И.В., Мещеряковой М.В., Насибовой С.Р., Ткаченко А.В. за самоотверженный труд и высокое качество первичных данных.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 19.03.19

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2011;365(10):883–91. DOI: 10.1056/NEJMoa1009638
2. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2011;365(11):981–92. DOI: 10.1056/NEJMoa1107039
3. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2009;361(12):1139–51. DOI: 10.1056/NEJMoa0905561
4. ACTIVE Writing Group of the ACTIVE Investigators, Connolly S, Pogue J, Hart R, Pfeffer M, Hohnloser S et al. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet* (London, England). 2006;367(9526):1903–12. DOI: 10.1016/S0140-6736(06)68845-4
5. Diener H-C, Eikelboom J, Connolly SJ, Joyner CD, Hart RG, Lip GYH et al. Apixaban versus aspirin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a predefined subgroup analysis from AVERROES, a randomised trial. *The Lancet. Neurology*. 2012;11(3):225–31. DOI: 10.1016/S1474-4422(12)70017-0

6. Yakusevich V.Va., Pozdnyakova E.M., Yakusevich V.VI., Simonov V.A., Martsevich S.Yu., Loukianov M.M. et al. An outpatient with atrial fibrillation: key features. The first data of REKVAZA FP - Yaroslavl register. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2015;11 (2):149–52. [Russian: Якусевич В. Ва., Позднякова Е. М., Якусевич В. Ва., Симонов В. А., Марцевич С. Ю., Лукьянов М. М. и др. Амбулаторный пациент с фибрилляцией предсердий: основные характеристики. Первые данные регистра РЕКВАЗА ФП – Ярославль. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2015;11(2):149–52]
7. Sokolova A.A., Tsarev I.L., Napalkov D.A., Sulimov V.A. Anticoagulant Therapy in Patients with Atrial Fibrillation: the State of the Problem in Routine Clinical Practice. *Difficult patient*. 2015;13(7):36–41. [Russian: Соколова А.А., Царев И.Л., Напалков Д.А., Сулимов В.А. Антикоагулянтная терапия у пациентов с фибрилляцией предсердий: состояние проблемы в рутинной клинической практике. Трудный пациент. 2015;13(7):36–41]
8. Loukianov M.M., Boytsov S.A., Yakushin S.S., Martsevich S.Yu., Vorobyev A.N., Zagrebelnyy A.V. et al. Diagnostics, treatment, associated cardiovascular and concomitant non-cardiac diseases in patients with diagnosis of “atrial fibrillation” in real outpatient practice (according to data of registry of cardiovascular diseases, RECVASA). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2014;10(4):366–77. [Russian: Лукьянов М.М., Бойцов С.А., Якушин С.С., Марцевич С.Ю., Воробьев А.Н., Загребельный А.В. и др. Диагностика, лечение, сочетанная сердечно-сосудистая патология и сопутствующие заболевания у больных с диагнозом «фибрилляция предсердий» в условиях реальной амбулаторно-поликлинической практики (по данным регистра кардиоваскулярных заболеваний РЕКВАЗА). Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2014;10(4):366–77]. DOI: 10.20996/1819-6446-2014-10-4-366-377
9. Shlyakhto E. V., Ezhov A. V., Zenin S. A., Koziovalova N. A., Korennova O. Yu., Novikova T. N. et al. Clinical portrait of the atrial fibrillation patient in Russian Federation. Data from the global registry Gloria AF. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;22 (9):21–7. [Russian: Шляхто Е. В., Ежов А. В., Зенин С. А., Козиолова Н. А., Кореннова О. Ю., Новикова Т. Н. и др. Клинический портрет пациента с фибрилляцией предсердий в Российской Федерации. Данные глобального регистра Gloria AF. Российский кардиологический журнал. 2017;22(9):21–7]. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-9-21-27
10. Mikhin V.P., Maslennikova Yu.V., Loukianov M.M. Patients with atrial fibrillation and ischemic heart disease: hospitalization structure and antithrombotic therapy (RECVASA AF-Kursk registry). *Archive of internal medicine*. 2017;7(3):217–23. [Russian: Михин В.П., Масленикова Ю.В., Лукьянов М.М. Структура госпитализации и антитромботическая терапия у больных фибрилляцией предсердий в сочетании с ишемической болезнью сердца (данные регистра РЕКВАЗА ФП-Курск). Архивъ внутренней медицины. 2017;7(3):217–23]. DOI: 10.20514/2226-6704-2017-7-3-217-223
11. Boytsov S. A., Luk'yanov M. M., Yakushin S. S., Martsevich S. Yu., Vorobyov A. N., Zagrebelny A. V. et al. Cardiovascular diseases registry (RECVASA): diagnostics, concomitant cardiovascular pathology, comorbidities and treatment in the real outpatient-polyclinic practice. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2014;13(6):44–50. [Russian: Бойцов С.А., Лукьянов М.М., Якушин С.С., Марцевич С.Ю., Воробьев А.Н., Загребельный А.В. и др. Регистр кардиоваскулярных заболеваний (РЕКВАЗА): диагностика, сочетанная сердечно-сосудистая патология, сопутствующие заболевания и лечение в условиях реальной амбулаторно-поликлинической практики. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014;13(6):44–50]. DOI: 10.15829/1728-8800-2014-6-44-50
12. Knorring G.Yu., Gritsanchuk A.M. On an outpatient basis, a comorbid patient with atrial fibrillation. *Outpatient appointment*. 2015;1(3):40–5. [Russian: Кнорринг Г.Ю., Грицанчук А.М. На амбулаторном приеме коморбидный пациент с фибрилляцией предсердий. Амбулаторный прием. 2015;1(3):40–5]
13. Kirchhoff P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B et al. 2016 ESC Guidelines on management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;22(7):7–86. [Russian: Kirchhoff P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B et al. Рекомендации ESC по лечению пациентов с фибрилляцией предсердий, разработанные совместно с EACTS. Российский кардиологический журнал. 2017;22(7):7–86]. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-7-7-86
14. Oganov R.G., Denisov I.N., Simanenkov V.I., Bakulin I.G., Bakulina N.V., Boldueva S.A. et al. Comorbidities in practice. *Clinical guidelines. Cardiovascular therapy and prevention*. 2017;16(6):5–56. [Russian: Оганов Р.Г., Денисов И.Н., Симаненков В.И., Бакулин И.Г., Бакулина Н.В., Болдуева С.А. и др. Коморбидная патология в клинической практике. Клинические рекомендации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2017;16(6):5–56]. DOI: 10.15829/1728-8800-2017-6-5-56
15. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *Journal of Chronic Diseases*. 1987;40(5):373–83. DOI: 10.1016/0021-9681(87)90171-8
16. Belenkov Yu.N., Shakaryants G.A., Khabarova N.V. Tactics of Selection of Anticoagulant Therapy in Patients With Atrial Fibrillation and Ischemic Heart Disease. *Kardiologiya*. 2018;58(3):43–52. [Russian: Беленков Ю.Н., Шакарьянц Г.А., Хабарова Н.В. Тактика подбора антикоагулянтной терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий и ишемической болезнью сердца. Кардиология. 2018;58(3):43–52]. DOI: 10.18087/cardio.2018.3.10098
17. Rychkov A. Yu., Khorkova N. Yu., Minulina A. V. Trends in use of anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Journal of Arrhythmology*. 2017;87:29–32. [Russian: Рычков А. Ю., Хорькова Н. Ю., Минулина А.В. Как изменилось применение антикоагулянтов у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий. Вестник аритмологии. 2017;87:29–32]
18. Zolotovskaya I.A., Davydkin I.L., Duplyakov D.V. Anticoagulation in atrial fibrillation patients after cardioembolic stroke: evaluation of treatment adherence in real practice (Cohort study “APOLLON”). *Russian Journal of Cardiology*. 2017;22(7):105–10. [Russian: Золотовская И.А., Давыдкин И.Л., Дупляков Д.В. Антикоагулянтная терапия у пациентов с фибрилляцией предсердий, перенесших кардиоэмболический инсульт: оценка приверженности к антикоагулянтной терапии в реальной клинической практике (результаты когортного исследования «АПОЛЛОН»). Российский кардиологический журнал. 2017;22(7):105–10]. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-7-105-110
19. Pavlova T.V., Duplyakov D.V. Administration of direct oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation in real clinical practice. *Cardiology: news, views, education*. 2017;3(14):65–9. [Russian: Павлова Т.В., Дупляков Д.В. Использование прямых оральных антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий в реальной клинической практике. Кардиология: новости, мнения, обучение. 2017;3(14):65–9]
20. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *The Lancet*. 2014;383(9921):955–62. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)62343-0
21. Loukianov M.M., Martsevich S.Yu., Yakushin S.S., Vorobyev A.N., Pereverzeva K.G., Zagrebelnyy A.V. et al. The control of international normalised ratio in patients with atrial fibrillation treated with warfarin in outpatient and hospital settings: data from RECVASA registries. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2018;14(1):40–6. [Russian: Лукьянов М.М., Марцевич С.Ю., Якушин С.С., Воробьев А.Н., Переверзева К.Г., Загребельный А.В. и др. Контроль показателя международного нормализованного отношения на фоне терапии варфарином у больных с фибрилляцией предсердий в амбулаторной и госпитальной практике (данные регистров РЕКВАЗА). Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2018;14(1):40–6]. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-1-40-46

Кочергин Н. А.¹, Кочергина А. М.²,
Хорлампенко А. А.², Ганюков В. И.¹, Шилов А. А.³, Барбараш О. Л.¹

¹ ФГБНУ «Научный исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация

² ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Кемерово, Российская Федерация

³ ГБУ «Кемеровский областной клинический кардиологический диспансер им. академика Л. С. Барбараша», Кемерово, Российская Федерация

НЕСТАБИЛЬНЫЕ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИЕ БЛЯШКИ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ ПРИ СТАБИЛЬНОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА: 12-МЕСЯЧНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Актуальность	Одной из ключевых задач современной кардиологии является оценка риска острого коронарного синдрома (ОКС) у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) с целью разработки мер профилактики и выбора оптимальной стратегии лечения.
Цель	У пациентов со стабильной ИБС при выполнении планового чрескожного коронарного вмешательства выявить нестабильные бляшки в нецелевых коронарных артериях с помощью внутрисосудистого ультразвукового исследования (ВСУЗИ) и виртуальной гистологии, а также оценить в динамике их морфологию.
Материалы и методы	В проспективное обсервационное когортное исследование включено 58 пациентов со стабильной ИБС. После стентирования целевого сосуда выполнено ВСУЗИ с виртуальной гистологией проксимального и среднего сегментов (6–8 см) одной нецелевой коронарной артерии, в которой отсутствовали значимые стенозы по данным коронарографии. Всем пациентам через 12 месяцев выполнена коронарография с повторным ВСУЗИ ранее выявленных поражений. Конечными точками исследования были смерть, инфаркт миокарда, повторная госпитализация и незапланированная реваскуляризация миокарда, обусловленные уязвимыми бляшками.
Результаты	При ВСУЗИ с виртуальной гистологией выявлено 58 поражений у 56 (96,5%) пациентов в нецелевых коронарных артериях. У 2 пациентов поражений в нецелевых коронарных артериях не выявлено. В 12 (20,7%) бляшках было выявлено крупное некротическое ядро с тонкой покрышкой (тонкокапсульная фиброатерома), 6 из них имели дополнительные критерии риска ОКС (стеноз по площади >70% и/или площадь просвета <4 мм ²). За годовой период наблюдения 3 пациента (один из них с уязвимой бляшкой по ВСУЗИ) были госпитализированы с клиникой ОКС. Зарегистрирована 1 кардиальная смерть у пациента с выявленной по ВСУЗИ нестабильной бляшкой. 7 из 12 нестабильных бляшек в динамике через 12 месяцев стабилизировались.
Выводы	1) Представленные данные свидетельствуют о высокой частоте (20,7%) нестабильных бляшек в нецелевых коронарных артериях у пациентов со стабильной ИБС, которым выполнено стентирование; 2) у двух (16,6%) пациентов с уязвимыми бляшками зарегистрированы конечные точки (смерть и повторная госпитализация) в течение 12 месяцев наблюдения; 3) анализ динамики атеросклеротических бляшек в нецелевых коронарных артериях показал, что более чем в половине случаев (7 из 12) уязвимые бляшки стабилизируются и не приводят к развитию ОКС; 4) бляшки, которые не имеют ВСУЗИ-признаков уязвимости, не склонны к дестабилизации в течение 12 месяцев наблюдения.
Ключевые слова	ВСУЗИ; нестабильная бляшка; тонкокапсульная фиброатерома
Для цитирования	Kochergin N.A., Kochergina A.M., Khorlampenko A.A., Ganyukov V.I., Shilov A.A., Barbarash O.L. Vulnerable atherosclerotic plaques of coronary arteries in patients with stable coronary artery disease: 12-months follow-up. Kardiologiya. 2020;60(2):69–74. [Russian: Кочергин Н. А., Кочергина А. М., Хорлампенко А. А., Ганюков В. И., Шилов А. А., Барбараш О. Л. Нестабильные атеросклеротические бляшки коронарных артерий при стабильной ишемической болезни сердца: 12-месячное наблюдение. Кардиология. 2020;60(2):69–74]
Автор для переписки	Кочергин Никита Александрович. E-mail: nikotwin@mail.ru

Введение

Острый коронарный синдром (ОКС) остается главной причиной летальных исходов [1]. Патогенетическую основу ОКС в большинстве случаев составля-

ет разрыв нестабильной атеросклеротической бляшки в коронарной артерии [2]. Одной из важных задач практической кардиологии является разработка способов своевременного выявления этих бляшек с целью профи-

лактики ОКС, выбора оптимальной стратегии лечения и сроков проведения реваскуляризирующих процедур [3]. Однако визуализация таких поражений с помощью коронарной ангиографии не представляется возможной [4].

Внутрисосудистое ультразвуковое исследование (ВСУЗИ) с виртуальной гистологией позволяет получить представление о морфологии атеросклеротической бляшки [5]. Известно, что наличие крупного некротического ядра с тонкой покрывкой является предиктором разрыва бляшки с последующим развитием ОКС [6].

На сегодняшний день опубликованы результаты трех проспективных исследований, доказавших связь нестабильных бляшек, выявленных с помощью виртуальной гистологии ВСУЗИ, с развитием неблагоприятных кардиальных событий (PROSPECT [6], VIVA [7] и ATHEROREMO-IVUS [8]). Эти исследования доказали, что наибольшую прогностическую мощност в отношении риска острых коронарных событий имеют бляшки с сочетанием трех ВСУЗИ-признаков: тонкокапсульная фиброатерома (ТКФА), стеноз по площади >70%, минимальный просвет в зоне стеноза <4 мм² [6–8]. В то же время показано, что частота подобных бляшек при проведении ВСУЗИ крайне низкая (6%) [8].

Представленные выше исследования имеют ряд ограничений. В исследование PROSPECT включались пациенты только с ОКС, в исследования VIVA и ATHEROREMO-IVUS включались пациенты как с ОКС, так и со стабильной стенокардией, что не позволяет полностью экстраполировать их результаты на пациентов с хронической ишемической болезнью сердца (ИБС). Частота выявления нестабильных бляшек (22% в PROSPECT, 60,2% в VIVA) не соответствовала риску неблагоприятных событий (4,9% в PROSPECT, 2,9% в VIVA) [9]. В исследовании PROSPECT в структуре конечных точек представлена повторная госпитализация, показания для которой могли быть определены не всегда объективно. В исследовании VIVA в комбинированной конечной точке превалировала повторная реваскуляризация миокарда, при этом не исключена ее связь с индексным вмешательством [8, 9]. Также не все поражения, приведшие к неблагоприятным событиям, были нестабильными по виртуальной гистологии ВСУЗИ (49% в PROSPECT, 38,5% в VIVA). Контрольное ВСУЗИ с виртуальной гистологией у пациентов не проводилось. Есть вероятность, что многие первично стабильные бляшки со временем могли дестабилизироваться [8, 9].

Это определяет ряд нерешенных вопросов динамической оценки нестабильных поражений коронарных

артерий, выявления предикторов острых неблагоприятных событий, обусловленных уязвимыми бляшками. В связи с этим целью настоящего исследования явились выявление и оценка в динамике морфологии нестабильных бляшек в нецелевых коронарных артериях у пациентов со стабильной ИБС при выполнении планового чрескожного коронарного вмешательства с помощью ВСУЗИ и виртуальной гистологии.

Материалы и методы

Выполнено проспективное обсервационное когортное исследование, в которое включались пациенты со стабильной ИБС. Из исследования исключались пациенты с ОКС. Всем пациентам выполнено стентирование целевого поражения с последующим ВСУЗИ с виртуальной гистологией проксимального и среднего сегментов (6–8 см) одной нецелевой коронарной артерии, в которой отсутствовали значимые стенотические поражения по данным коронарографии. В случае если в артерии по ВСУЗИ не было выявлено стенотических изменений, внутрисосудистое исследование выполняли на другом нецелевом сосуде. Все внутрисосудистые ультразвуковые исследования выполнялись на аппарате iLab (Boston Scientific, USA) с использованием виртуальной гистологии iMap. Автоматическая протяжка выполнялась со стандартной скоростью 0,5 мм/сек. Протокол настоящего исследования одобрен локальным этическим комитетом. Все пациенты подписали добровольное информированное согласие.

Анализ виртуальной гистологии проводился в поражениях со стенозированием просвета сосуда по площади на 40% и более. Оценивались минимальная площадь просвета, площадь атеросклеротической бляшки относительно просвета сосуда, морфология бляшки с толщиной покрывки. По виртуальной гистологии в структуре атеросклеротической бляшки выделяли 4 составляющих: фиброз, липиды, некротическое ядро и кальциноз. Атеросклеротическая бляшка с крупным некротическим ядром (>40%), прилегающим к просвету коронарной артерии (тонкой покрывкой), рассматривалась как нестабильная (ТКФА). К дополнительным критериям риска неблагоприятных коронарных событий также относились минимальный остаточный просвет <4 мм² и площадь бляшки >70% от просвета сосуда.

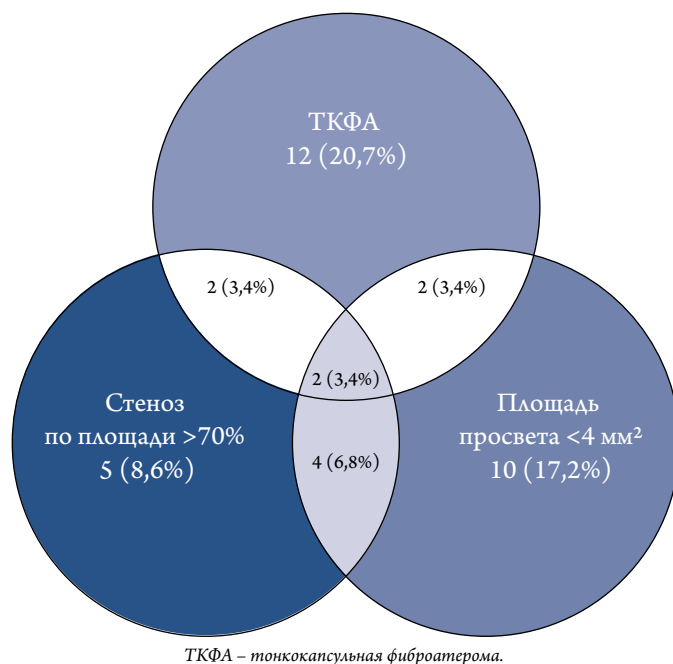
Конечными точками исследования были смерть, инфаркт миокарда, повторная госпитализация и повторная незапланированная реваскуляризация миокарда, обусловленные уязвимыми бляшками. Через 12 месяцев пациентам выполнены контрольная коронарография с повторным анализом ВСУЗИ с виртуальной гистоло-

Таблица 1. Характеристика исследуемой когорты

Характеристика	n=58	
	Абс.	%
Возраст, лет	60,4±6,6	–
Мужской пол	38	65,5
Избыточная масса тела	53	91,4
Курение	11	18,9
Гиперхолестеринемия	37	63,8
Фракция выброса левого желудочка, %	61,4±11,5	–
Гипертоническая болезнь	58	100
Сахарный диабет 2 типа	16	27,6
Инфаркт миокарда в анамнезе	27	46,5
Инсульт в анамнезе	3	5,2
Стенокардия:		
• I ФК	11	19,0
• II ФК	35	60,3
• III ФК	12	20,7
Поражения коронарных артерий по ВСУЗИ:		
• ПНА	21	36,2
• ОА	13	22,4
• ПКА	24	41,4
Успех индексного вмешательства	56	96,5
Госпитальные осложнения стентирования	0	0

ВСУЗИ – внутрисосудистое ультразвуковое исследование;
ФК – функциональный класс; ПНА – передняя нисходящая артерия; ОА – огибающая артерия; ПКА – правая коронарная артерия.

Рисунок 1. Результаты ВСУЗИ с виртуальной гистологией



гией ранее выявленных поражений в нецелевой коронарной артерии.

Подробный анализ исследуемой когорты и индексных вмешательств представлен ранее [10]. В исследование было включено 58 пациентов. Клинико-анамнестическая и ангиографическая характеристики исследуемой выборки представлены в таблице 1. Все пациенты

в период наблюдения принимали антиагреганты, статины, бета-блокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента.

Статистическая обработка полученного материала проводилась с помощью пакета программ «STATISTICA 8.0» (StatSoft Inc.). Использовались как параметрические (в случае нормального распределения), так и непараметрические критерии (в случае отличного от нормального распределения). Нормальность распределения определяли по критерию Колмогорова–Смирнова. Рассчитывали среднее значение и стандартное отклонение от среднего ($M \pm SD$).

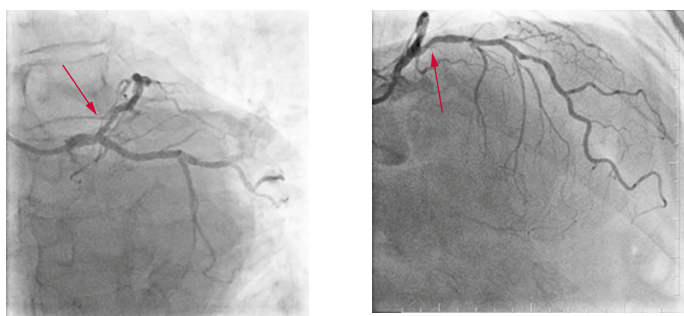
Результаты

Аналізу ВСУЗИ были подвергнуты 64 нецелевые коронарные артерии у 58 пациентов. Было выявлено 58 стенозов в 56 коронарных артериях у 56 (96,5%) пациентов. У двух (3,5%) пациентов по данным ВСУЗИ поражений в нецелевых коронарных артериях не выявлено. У двух пациентов в одной нецелевой коронарной артерии выявлено сразу два поражения. 12 (20,7%) поражений имели крупное некротическое ядро с тонкой крышкой – ТКФА. 5 (8,6%) поражений стенозировали просвет сосуда более чем на 70% по площади (в том числе из них в 4 случаях стеноз по площади >70% сочетался с площадью остаточного просвета <4 мм²), 10 (17,2%) поражений имели минимальную площадь просвета <4 мм².

Из 12 уязвимых бляшек 2 (3,4%) поражения стенозировали просвет артерии >70% по площади, 2 (3,4%) поражения сочетались с минимальной площадью просвета <4 мм², 2 (3,4%) поражения имели все три критерия риска неблагоприятного коронарного события (ТКФА, стеноз по площади >70%, минимальный просвет <4 мм²) (рис. 1). Пациенты с нестабильными бляшками по сравнению с больными без таковых не имели статистически значимых различий в отношении частоты факторов кардиоваскулярного риска [10].

За 12-месячный период наблюдения 3 пациента были госпитализированы в стационар с клиникой ОКС. Только у одного из них ранее была выявлена ТКФА с минимальной площадью просвета 3,91 мм² и стенозом по площади 65%. На контрольной коронарографии у данного пациента ангиографически значимых поражений не выявлено (ранее имплантированный стент без признаков тромбоза или рестеноза), поэтому вмешательство не выполнялось. В двух других случаях ОКС был обусловлен прогрессированием исходно стабильных исследуемых поражений в нецелевых коронарных артериях, в которых выполнялось ВСУЗИ. Вероятной причиной ОКС могла послужить дестабилизация

Рисунок 2. Нестабильная бляшка у пациента с летальным исходом



Ангиографически незначимый стеноз проксимального сегмента передней нисходящей артерии (указан стрелкой).



Тонкокапсулярная фиброатерома на ВСУЗИ.

ранее стабильных бляшек. Обоим пациентам выполнено повторное стентирование симптом-связанных сосудов. Таким образом, только одна госпитализация по поводу ОКС была связана с исходным наличием уязвимой бляшки.

В течение года наблюдения зарегистрирована одна кардиальная смерть у пациента, имеющего уязвимую бляшку в передней нисходящей артерии с тремя критериями риска развития острого коронарного события: ТКФА, минимальная площадь просвета 2,46 мм², площадь стеноза 79% (рис.2). На секции был выявлен трансмуральный инфаркт миокарда передней стенки левого желудочка, обусловленный тромбозом проксимального сегмента передней нисходящей артерии. Тромбоза стента, имплантированного при индексном вмешательстве в правую коронарную артерию, не выявлено. Все конечные точки за 12-месячный период наблюдения представлены в таблице 2.

Всем выжившим пациентам через 12 месяцев выполнена контрольная коронарография с повторным ВСУЗИ с виртуальной гистологией ранее выявленного поражения в нецелевой коронарной артерии. У 7 пациентов с ТКФА (58,3% от всех пациентов с нестабильными бляшками) в динамике произошла стабилизация атеросклеротической бляшки в виде утолщения фиброзной

Таблица 2. Конечные точки через 12 месяцев наблюдения

Конечные точки	n=12
Смерть, n (%)	1 (8,3)
Госпитализация при ОКС, n (%)	1 (8,3)
Инфаркт миокарда, n (%)	0
Повторная реваскуляризация, n (%)	0

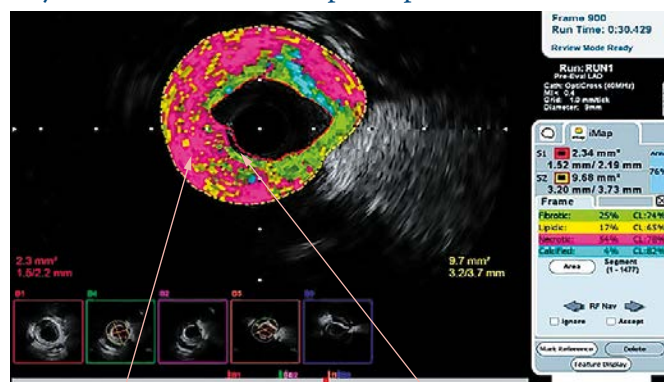
ОКС – острый коронарный синдром.

Таблица 3. ВСУЗИ-динамика бляшек

Критерий	Исходно	Через 12 месяцев
ТКФА, n	12	5
Стеноз по площади >70%, n	9	10
Площадь просвета <4 мм ² , n	18	19
Стабильные бляшки, n	46	51*

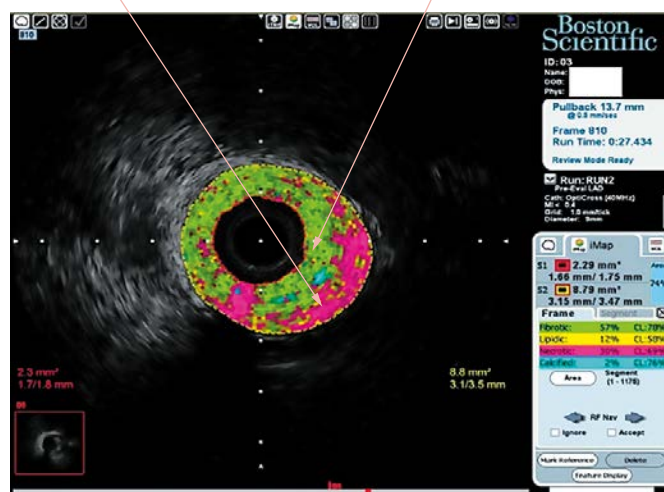
* – у двух пациентов исследуемые бляшки были застентированы при их повторной госпитализации с ОКС. ТКФА – тонкокапсулярная фиброатерома; ОКС – острый коронарный синдром.

Рисунок 3. Стабилизация атеросклеротической бляшки



Некротическое ядро

Фиброзная капсула



Вверху – тонкокапсулярная фиброатерома (исходно);
внизу – стабилизация бляшки за счет уменьшения некротического ядра
и утолщения фиброзной капсулы (контроль через 12 месяцев).

покрышки (рис. 3). 5 оставшихся уязвимых бляшек через 12 месяцев остались без существенной динамики. Ни у одного пациента с исходно стабильными поражениями на контрольном ВСУЗИ не выявлено дестабилизации коронарных бляшек. У двух пациентов со стабильными бляшками появились дополнительные критерии риска ОКС (в одном случае – стеноз по площади $>70\%$, в другом – площадь просвета $<4\text{ мм}^2$). В большинстве случаев по данным контрольной ВСУЗИ с виртуальной гистологией через 12 месяцев выраженной динамики по морфологии стабильных бляшек не выявлено (табл. 3).

Обсуждение

Настоящее исследование посвящено выявлению нестабильных бляшек в нецелевых коронарных артериях с помощью ВСУЗИ с виртуальной гистологией у пациентов со стабильной ИБС, динамической оценке их морфологии через 12 месяцев и анализу их влияния на развитие острых коронарных событий. Роль уязвимой бляшки в развитии атеротромбоза и патогенезе острых коронарных катастроф ясна. Вместе с тем, очевидна недостаточность сведений о поведении нестабильных бляшек в динамике и их непосредственном вкладе в реализацию ОКС. С учетом достигнутого успеха в отношении ведения пациентов с ОКС, большие усилия направлены на разработку способов стратификации риска неблагоприятного течения ИБС. Перспективными видятся выявление гемодинамически незначимых бляшек с признаками нестабильности и последующее проспективное наблюдение за этими пациентами, регистрация неблагоприятных кардиоваскулярных событий и определение независимого вклада различных клинических и лабораторных факторов в их реализацию.

Исследование ATHEROREMO-IVUS продемонстрировало, что анализ виртуальной гистологии только одной симптом-несвязанной коронарной артерии позволяет прогнозировать риск неблагоприятных кардиоваскулярных событий в течение 1 года [8]. В исследуемой когорте у каждого пятого (20,7%) пациента в нецелевой коронарной артерии выявлена ТКФА, что реже, чем в проведенных исследованиях (22% в PROSPECT [6], 60,2% в VIVA [7]). Эта разница объясняется исключением из исследования пациентов с ОКС, так как известно, что данное состояние может приводить к дестабилизации симптом-несвязанных поражений [11]. При этом половина выявленных уязвимых бляшек имели дополнительные критерии риска неблагоприятного коронарного события (стеноз по площади $>70\%$ и/или минимальный просвет $<4\text{ мм}^2$).

В проведенном исследовании только у двух пациентов с нестабильными атеросклеротическими бляшками

зарегистрированы конечные точки (смерть и госпитализация по поводу ОКС). Результаты нашего исследования подтверждают данные, полученные в других исследованиях [6, 7], о несоответствии наличия нестабильных бляшек риску неблагоприятных коронарных событий (20,7% против 3,3% соответственно).

Динамический анализ морфологии коронарных поражений показал, что исходно стабильные бляшки не склонны к дестабилизации. Несмотря на это, два пациента с исходно стабильными бляшками были повторно госпитализированы с ОКС. На коронарографии было выявлено прогрессирование исследуемых поражений. Контрольного ВСУЗИ с виртуальной гистологией симптом-связанных поражений перед их стентированием не выполнялось. Поэтому нельзя исключить дестабилизацию исследуемых бляшек как причину развития ОКС. Напротив, уязвимые бляшки в большинстве случаев стабилизируются и не приводят к развитию острого коронарного события. Причины стабилизации уязвимой бляшки или отсутствия ОКС при ее наличии требуют дополнительного изучения. Возможно, причиной такой благоприятной динамической ВСУЗИ-картины является оптимальная медикаментозная терапия, принимаемая исследуемыми пациентами.

Выводы

1. Представленные данные свидетельствуют о высокой частоте (20,7%) нестабильных бляшек в нецелевых коронарных артериях у пациентов со стабильной ИБС, которым выполнено стентирование.
2. У двух пациентов (16,6%) с уязвимыми бляшками зарегистрированы конечные точки (смерть и повторная госпитализация) в течение 12 месяцев наблюдения.
3. Анализ динамики атеросклеротических бляшек в нецелевых коронарных артериях показал, что более чем в половине случаев (7 из 12) уязвимые бляшки стабилизируются и не приводят к развитию острого коронарного события.
4. Бляшки, которые не имеют ВСУЗИ-признаков уязвимости, не склонны к дестабилизации в течение 12 месяцев наблюдения.

Работа выполнена в рамках

поискового-научного исследования

«Обоснование выбора методов внутрисосудистой диагностики коронарного русла у пациентов с ИБС».

Авторы заявляют

об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 13.02.19

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kochergin N.A., Kochergina A.M. Intravascular Ultrasound Studies and the Vulnerable Atherosclerotic Plaque (Literature Review). *Medical Visualization*. 2017;21(4):82–7. [Russian: Кочергин Н.А., Кочергина А.М. Внутрисосудистый ультразвук как метод выявления нестабильных атеросклеротических бляшек коронарных артерий (обзор литературы). *Медицинская визуализация*. 2017;21(4):82–7]. DOI: 10.24835/1607-0763-2017-4-82-87
2. Virmani R, Burke AP, Farb A, Kolodgie FD. Pathology of the Vulnerable Plaque. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;47(8):C13–8. DOI: 10.1016/j.jacc.2005.10.065
3. Tagieva N.R., Shakhnovich R.M., Mironov V.M., Ezhov M.V., Matchin Yu.G., Mitroshkin M.G. et al. Comparison of Atherosclerotic Lesions in Patients with Acute Myocardial Infarction and Stable Angina Pectoris Using Intravascular Ultrasound. *Kardiologiia*. 2015;55 (7): 5–13. [Russian: Тагиева Н. Р., Шахнович Р. М., Миронов В. М., Ежов М. В., Матчин Ю. Г., Митрошкин М. Г. и др. Сравнение атеросклеротических поражений коронарных артерий у больных острым инфарктом миокарда и стабильной стенокардией по данным внутрисосудистого ультразвукового исследования. *Кардиология*. 2015;55(7):5-13]
4. Glaser R, Selzer F, Faxon DP, Laskey WK, Cohen HA, Slater J et al. Clinical Progression of Incidental, Asymptomatic Lesions Discovered During Culprit Vessel Coronary Intervention. *Circulation*. 2005;111(2):143–9. DOI: 10.1161/01.CIR.0000150335.01285.12
5. García-García H, Mintz G, Lerman A, Vince G, Margolis P, van Es G-A et al. Tissue characterisation using intravascular radiofrequency data analysis: recommendations for acquisition, analysis, interpretation and reporting. *EuroIntervention*. 2009;5(2):177–89. DOI: 10.4244/EI-JVSI2A29
6. Kaul S, Diamond GA. Improved Prospects for IVUS in Identifying Vulnerable Plaques? *JACC Cardiovascular Imaging*. 2012; 5 (3 Suppl):S106–10. DOI: 10.1016/j.jcmg.2012.02.001
7. Calvert PA, Obaid DR, O’Sullivan M, Shapiro LM, McNab D, Densem CG et al. Association Between IVUS Findings and Adverse Outcomes in Patients with Coronary Artery Disease: the VIVA (VH-IVUS in Vulnerable Atherosclerosis) Study. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2011;4(8):894–901. DOI: 10.1016/j.jcmg.2011.05.005
8. Cheng JM, Garcia-Garcia HM, de Boer SPM, Kardys I, Heo JH, Akkerhuis KM et al. In vivo detection of high-risk coronary plaques by radiofrequency intravascular ultrasound and cardiovascular outcome: results of the ATHEROREMO-IVUS study. *European Heart Journal*. 2014;35(10):639–47. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu484
9. Sinclair H, Veerasamy M, Bourantas C, Egred M, Nair A, Calvert PA et al. The Role of Virtual Histology Intravascular Ultrasound in the Identification of Coronary Artery Plaque Vulnerability in Acute Coronary Syndromes: *Cardiology in Review*. 2016;24(6):303–9. DOI: 10.1097/CRD.0000000000000100
10. Kochergin N. A., Kochergina A. M., Ganjukov V.I., Barbarash O.L. Vulnerable atherosclerotic plaques of coronary arteries in patients with stable coronary artery disease. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2018;7 (3):65–71. [Russian: Кочергин Н.А., Кочергина А.М., Ганюков В.И., Барбараш О.Л. Нестабильные атеросклеротические бляшки коронарных артерий у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2018;7(3):65-71]. DOI: 10.17802/2306-1278-2018-7-3-65-71
11. Stone GW, Maehara A, Lansky AJ, de Bruyne B, Cristea E, Mintz GS et al. A Prospective Natural-History Study of Coronary Atherosclerosis. *New England Journal of Medicine*. 2011;364(3):226–35. DOI: 10.1056/NEJMoa1002358

Погосова Н. В.¹, Юферева Ю. М.¹, Качанова Н. П.², Метельская В. А.³,
Колтунов И. Е.⁴, Воронина В. П.³, Мазаев А. П.⁵, Арутюнов А. А.¹, Выгодин В. А.³

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

² ГБУЗ «Городская поликлиника №180» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

³ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России, Москва, Россия

⁴ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (РУДН), Москва, Россия

⁵ ГБУЗ Московской области «Одинцовская центральная районная больница», Московская область, Россия

РАЗРАБОТКА АЛГОРИТМА ДИАГНОСТИКИ ДОКЛИНИЧЕСКОГО АТЕРОСКЛЕРОЗА У ПАЦИЕНТОВ ИЗ ГРУППЫ ВЫСОКОГО РИСКА РАЗВИТИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Цель исследования	Разработка нового диагностического подхода к выявлению доклинического атеросклероза у лиц с высоким и очень высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).
Материал и методы	Проведено поперечное одномоментное исследование с участием 52 пациентов (62% мужчин) 40–65 лет (средний возраст $54,6 \pm 8,0$ года) с высоким и очень высоким суммарным риском развития ССЗ (5–9 и $\geq 10\%$ по шкале SCORE соответственно). Определялись традиционные факторы риска (ФР) развития ССЗ (отягощенный по ССЗ семейный анамнез, избыточная масса тела/ожирение и абдоминальное ожирение, курение, артериальная гипертензия, сахарный диабет). Всем пациентам проводились мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) с контрастированием и расчетом индекса кальцификации коронарных артерий, проба с физической нагрузкой, дуплексное сканирование сонных артерий с оценкой толщины интимы-медии, определялись лодыжечно-плечевой индекс, жесткость сосудистой стенки с помощью отечественного аппарата «Ангиоскан», показатели липидного состава крови (общий холестерин, холестерин липопротеинов высокой и низкой плотности, триглицериды, апо-А1, апо-В), глюкоза, высокочувствительный С-реактивный белок и фибриноген. Для оценки психологического статуса пациентов использовалась Госпитальная шкала тревоги и депрессии, для выявления типа личности D – опросник DS-14.
Результаты	В соответствии с данными МСКТ пациенты были разделены на 2 группы: с наличием стенозов и/или кальцинатов коронарных артерий ($n=21$) и интактными артериями ($n=31$). При проведении однофакторного анализа были установлены достоверные ассоциации субклинического поражения коронарных артерий (наличие кальцинатов и/или стенозов) по данным МСКТ с очень высоким риском развития ССЗ ($\geq 10\%$ по шкале SCORE), длительным течением артериальной гипертензии (≥ 5 лет), длительным приемом антигипертензивной терапии и повышенной жесткостью сосудистой стенки (скорость пульсовой волны ≥ 10 м/с). Для проведения многофакторного линейного регрессионного анализа были разработаны и проанализированы 26 моделей. Определена наиболее информативная многофакторная линейная регрессионная модель (величины коэффициента детерминации регрессии $R\text{-square}=0,3443$; общая значимость модели $p=0,0008$, чувствительность 63% и специфичность 80%).
Заключение	Разработанная многофакторная линейная регрессионная модель позволяет с высокой степенью вероятности предполагать наличие субклинического атеросклероза коронарных артерий у пациентов с высоким и очень высоким риском развития ССЗ. Это доступный, несложный в использовании метод, который можно применять в повседневной клинической практике для улучшения стратификации риска развития ССЗ, что позволит выбрать наиболее рациональную лечебно-профилактическую тактику, направленную на предотвращение сердечно-сосудистых осложнений.
Ключевые слова	Доклинический атеросклероз; высокий риск развития сердечно-сосудистых заболеваний; факторы риска
Для цитирования	Pogosova N.V., Yufereva Y.M., Kachanova N.P., Metelskaya V.A., Koltunov I.Y., Voronina V.P., Mazaev A.P., Arutyunov A.A., Vygodin V.A. Prediction of Subclinical Coronary Atherosclerosis in Patients with High and Very High Cardiovascular Risk. <i>Kardiologiya</i> . 2020;60(2):75–82. [Russian: Погосова Н. В., Юферева Ю. М., Качанова Н. П., Метельская В. А., Колтунов И. Е., Воронина В. П., Мазаев А. П., Арутюнов А. А., Выгодин В. А. Разработка алгоритма диагностики доклинического атеросклероза у пациентов из группы высокого риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. <i>Кардиология</i> . 2020;60(2):75–82]
Автор для переписки	Погосова Нана Вачиковна. E-mail: nanapogosova@gmail.com

Атеросклероз лежит в основе сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), которые вносят основной вклад в структуру сердечно-сосудистой смертности – ишемической болезни сердца (ИБС) и цереброваскулярных заболеваний (ЦВБ). До развития клинических проявлений атеросклероз имеет длительную бессимптомную фазу, в течение которой формирование атеросклеротических поражений находится в начальной стадии, и степень сужения коронарных и периферических сосудов не достигает гемодинамической значимости. В этой стадии развитие заболевания может быть в существенной степени замедлено путем проведения активных профилактических мероприятий, что особенно важно для пациентов с высоким и очень высоким риском развития ССЗ.

С целью оценки риска развития ССЗ применяются различные калькуляторы риска. Среди наиболее часто используемых – шкала SCORE (оценка 10-летнего риска смерти от сердечно-сосудистых осложнений – ССО), шкала ASCVD (оценка 10-летнего риска смерти от ИБС и ЦВБ), Фрамингемская шкала FRS (оценка 10-летнего риска развития инфаркта миокарда или коронарной смерти). Пациенты с риском SCORE $\geq 5\%$, ASCVD $\geq 20\%$, FRS $\geq 20\%$, а также с сахарным диабетом (СД) и хронической болезнью почек умеренной и тяжелой стадии относятся к категории лиц с высоким риском развития ССО, и у них должны своевременно проводиться вмешательства, направленные на изменение образа жизни и коррекцию факторов риска (ФР) развития ССЗ, в том числе медикаментозными методами [1].

В соответствии с действующими европейскими [2] и национальными [1] рекомендациями по профилактике ССЗ в нашей стране с целью стратификации риска развития фатальных ССО используется шкала SCORE. С помощью данной шкалы проводится оценка суммарного риска развития ССЗ, который рассчитывается с учетом пола, возраста, статуса курения, уровней систолического артериального давления (САД) и общего холестерина (ХС). Полученное результирующее значение представляет собой выраженную в процентах вероятность смерти от ССЗ в течение ближайших 10 лет. При этом в значительном числе случаев фактический риск развития ССЗ может быть выше расчетного по шкале SCORE, в частности, когда у пациента имеются другие ФР развития ССЗ, не входящие в шкалу SCORE, например, избыточная масса тела, абдоминальное ожирение (АО), низкая физическая активность, психосоциальные ФР, чрезмерное употребление алкоголя, анамнез преждевременного развития ССЗ у ближайших родственников и др. В связи с этим, с одной стороны, продолжается работа над совершенствованием калькуляторов риска (в том числе шкалы SCORE с вве-

дением в нее дополнительных параметров), с другой, активно изучаются различные маркеры, сопряженные с высоким риском развития клинических проявлений атеросклероза и его осложнений.

В последнее десятилетие появился ряд новых маркеров атеросклероза (биохимических, структурных, функциональных, генетических), но до сих пор нет единого мнения относительно целесообразности их широкого использования в клинической практике, поскольку их прогностическая значимость неясна [3–7]. Среди маркеров неинвазивной диагностики субклинического атеросклероза одним из наиболее надежных считается уровень кальцификации коронарных артерий (КА), который тесно связан с риском развития ССО [8]. Другие известные маркеры – толщина интимы-медии (ТИМ) сонных артерий и скорость пульсовой волны (СПВ), отражающая жесткость артерий, демонстрируют низкую предиктивную значимость [9]. По оценкам экспертов, применение циркулирующих биомаркеров, отражающих различные патофизиологические механизмы развития атерогенеза, может привести лишь к незначительному улучшению прогнозирования ССЗ [4].

Ограниченная прогностическая ценность перечисленных маркеров атеросклероза свидетельствует об актуальности изучения мультимаркерного подхода для более точной оценки риска развития ССЗ. Так, в отечественном исследовании для оценки поражения КА был предложен интегрированный биомаркер i-BIO, включающий следующие параметры: пол, уровень триглицеридов, высокочувствительного С-реактивного белка (вч-СРБ), фибриногена, адипонектина, глюкозы, ТИМ, количество атеросклеротических бляшек и степень поражения сонных артерий [10]. Аналогичные подходы используются и в других исследованиях, рассматривающих различные комбинации биохимических, генетических и визуальных маркеров – Framingham Heart Study, Malmo Diet and Cancer Study, MORGAN, Cardiovascular Health Study [11–13].

Однако даже при интегральном подходе большинство маркеров демонстрирует ограниченную эффективность в отношении ранней диагностики атеросклероза [14] и не используется широко в клинической практике, хотя это важно как с клинической, так и с экономической точки зрения. Благодаря более точной и персонализированной оценке категории пациентов с высоким риском развития клинических проявлений атеросклероза можно, например, избежать избыточного и, напротив, недостаточного назначения медикаментозной, в частности, гиполипидемической терапии.

Таким образом, проведенный анализ свидетельствует об актуальности дальнейшего изучения подходов к диагностике доклинического атеросклероза. Этой цели и посвящена настоящая работа.

Материал и методы

Проведено поперечное одномоментное исследование с участием 52 пациентов в возрасте от 40 до 65 лет, имеющих высокий и очень высокий суммарный риск развития ССЗ в отсутствие клинических проявлений атеросклероза. Оценку абсолютного суммарного риска развития ССЗ проводили с применением шкалы SCORE для европейских стран с высоким уровнем сердечно-сосудистой смертности. К категории низкого риска развития ССЗ относили лиц с оценками по шкале SCORE <1%, умеренного 1–4%, высокого 5–9%, очень высокого $\geq 10\%$ [1, 2]. Пациенты с СД автоматически рассматривались как лица с высоким/очень высоким риском (в зависимости от степени протеинурии) [1, 2].

Критериями исключения служили любые клинические проявления атеросклероза, хронические заболевания в стадии декомпенсации, тяжелые психические расстройства, наркотическая или алкогольная зависимость.

После подписания пациентом информированного согласия заполнялась регистрационная карта, включающая основные демографические (пол, возраст) и клинические характеристики, информацию об имеющихся у пациента ФР развития ССЗ – курении, преждевременном развитии ИБС и ЦВБ у ближайших родственников (в возрасте моложе 55 лет у мужчин и моложе 65 лет у женщин), наличии артериальной гипертензии – АГ (уровни САД и диастолического артериального давления – ДАД, характер антигипертензивной терапии – АГТ).

У всех участников регистрировали рост, массу тела, окружность талии (ОТ). Наличие избыточной массы тела констатировали при индексе массы тела (ИМТ) $25,0\text{--}29,9\text{ кг/м}^2$, ожирения – при $\geq 30\text{ кг/м}^2$. ОТ $\geq 94\text{ см}$ у мужчин и $\geq 80\text{ см}$ у женщин расценивали как АО, а $\geq 102\text{ см}$ у мужчин или $\geq 88\text{ см}$ у женщин – выраженное АО. «Офисную» частоту сердечных сокращений (ЧСС) определяли в покое дважды на лучевой артерии по количеству ударов пульса за 1 мин. Высчитывали средний результат двух измерений.

С целью оценки психосоциальных ФР развития ССЗ все пациенты заполняли Госпитальную шкалу тревоги и депрессии [15], 8–10 баллов по подшкалам тревоги (HADS-A) и депрессии (HADS-D) расценивали как субклиническую, ≥ 11 баллов – клинически выраженную тревожную или депрессивную симптоматику. Опросник DS-14 использовали для определения типа личности D, который диагностировали при оценках ≥ 10 баллов по обеим шкалам (негативной возбудимости и социального ингибирования) [16].

Образцы венозной крови брали натощак для определения уровней общего холестерина ХС, ХС липопротеинов высокой плотности (ЛВП), триглицеридов (ТГ), ХС липопротеинов низкой плотности (ЛНП) с расчетом

по формуле Фридвальда, аполипопротеинов (апо) А1 и В, глюкозы и вч-СРБ. Оценку проводили на автоматическом биохимическом анализаторе ARCHITECT plus c8000. Гиперхолестеринемию диагностировали при уровне ОХС $\geq 5,0\text{ ммоль/л}$, гипергликемию – уровне глюкозы крови натощак $\geq 6,1\text{ ммоль/л}$, гипертриглицеридемию – уровне ТГ в крови $\geq 1,7\text{ ммоль/л}$. ХС ЛВП считали пониженным при $\leq 1,0\text{ ммоль/л}$ у мужчин и $\leq 1,2\text{ ммоль/л}$ у женщин. Уровень апоА1 расценивали как пониженный при $\leq 1,2\text{ мг/дл}$ у мужчин и $\leq 1,4\text{ мг/дл}$ у женщин, а апоВ считали повышенным при $\geq 80\text{ мг/дл}$ у пациентов с очень высоким риском развития ССЗ и $\geq 100\text{ мг/дл}$ – высоким риском. Уровень вч-СРБ расценивали как повышенный при $\geq 2\text{ мг/л}$. Исследование уровня фибриногена в крови выполняли с помощью автоматического коагулометра ACL Elite 8/9/10000 System. Уровень фибриногена считали повышенным при $\geq 4\text{ г/л}$.

Дуплексное сканирование (ДС) сонных артерий с оценкой ТИМ проводили ультразвуковым сканером Hario XG в В-режиме с применением линейного датчика 8 МГц. ДС общих сонных артерий (ОСА), их бифуркаций, внутренних сонных артерий, подключичных артерий проводили в трех продольных сечениях с помощью прямого, латерального и заднего доступов, а также в поперечном сечении. ТИМ на уровне бифуркации ОСА $>0,9\text{ мм}$ считали патологической [1]. Атеросклеротическую бляшку определяли как очаговое утолщение сосудистой стенки более чем на 50% в сравнении с другими участками стенки сосуда или как локальное увеличение ТИМ ОСА на уровне бифуркации $\geq 1,5\text{ мм}$ с протрузией его в просвет сосуда.

Жесткость сосудистой стенки оценивали с помощью определения СПВ и измерения индекса аугментации (ИА). Для этого применяли отечественный диагностический аппаратно-программный комплекс «Ангиоскан-01». В качестве пороговой использовали СПВ $>10\text{ м/с}$ [17]. ИА рассчитывался автоматически по записи кривой давления на сонной артерии как отношение отраженной волны (давления аугментации) к пульсовому АД.

Оценку состояния коронарного русла и индекса коронарного кальция проводили методом мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) на компьютерном томографе Siemens Somatom Sensation с контрастированием, что позволило провести количественную оценку кальциноза КА, а также оценить объем и плотность участков кальцификации. При этом применяли методику А. Agatston [18, 19], в основе которой лежит количественный расчет коэффициента ослабления рентгеновского излучения, выражающийся в единицах Хаунсфилда. Использовали следующую интерпретацию коронарного кальциевого индекса (ККИ): ККИ <10 соответствует минимальной кальцификации КА, 11–99 –

умеренной, 100–400 – повышенной и >400 – распространенной кальцификации.

Статистический анализ полученных данных проводили в системе SAS (Statistical Analysis System) с применением стандартных алгоритмов вариационной статистики. Для оценки вероятности обнаружения коронарного атеросклероза и его выраженности применяли расчет многофакторных линейных регрессионных моделей для разных комбинаций прогнозирующих признаков – количественных, ранговых и бинарных факторов, причем значимость последних предварительно оценивали с помощью однофакторного анализа риска для соответствующих таблиц сопряженности. В каждой изучаемой группе пациентов шансом считалось отношение частот наличия и отсутствия исследуемого признака. Пороговый уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

Результаты

Участники исследования были разделены на 2 группы в зависимости от наличия или отсутствия стенозов и кальцинатов КА по данным МСКТ. В 1-ю группу был включен 21 пациент, у которого были выявлены стенозы и/или кальцинаты КА, во 2-ю группу вошли 32 пациента с интактными КА.

На основании ККИ (индекса Агатстона) пациенты 1-й группы были разделены следующим образом: минимальная кальцификация отмечалась у 33,3%, умеренная – у 19,1% и повышенная – у 19,1%. Распространенная кальцификация не была зарегистрирована ни у одного пациента. У 28,6% пациентов 1-й группы были выявлены стенозы КА без кальцификации. Таким образом, результаты МСКТ свидетельствуют о субклиническом поражении КА у пациентов 1-й группы.

В табл. 1 представлены демографические характеристики и основные ФР развития ССЗ у пациентов с поражением КА и без такового по данным МСКТ. Как видно, группы были сопоставимы по основным демографическим (пол, возраст, доля лиц старше 60 лет) характеристикам и частоте выявления традиционных ФР (курение, избыточная масса тела и ожирение, гиперхолестеринемия, АГ и СД).

Обращает внимание, что в группе пациентов с доклиническим атеросклерозом КА была достоверно выше доля пациентов с очень высоким риском развития ССЗ ($\geq 10\%$) по данным шкалы SCORE (42,9% против 16,1%; $p < 0,05$). Несмотря на практически равную долю пациентов с АГ в обеих группах (57,1 и 54,8% соответственно), в 1-й группе была достоверно больше доля лиц с длительным анамнезом АГ (≥ 5 лет) и большей длительностью медикаментозной АГТ. Среди пациентов с доклиническим поражением КА была больше доля лиц с бо-

лее высокой ЧСС в покое ($87,20 \pm 13,70$ уд/мин против $77,20 \pm 10,40$ уд/мин; $p < 0,01$).

С помощью стандартного однофакторного анализа риска на основе соответствующих таблиц сопряженности была проведена оценка статистической значимости ассоциаций между наличием доклинического атеросклероза, подтвержденного с помощью МСКТ с контрастированием, и ряда традиционных и психосоциальных ФР, а также биохимических и морфофункциональных маркеров атеросклероза. Для этого был выполнен расчет отношения шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ) развития субклинических атеросклеротических изменений КА в зависимости от наличия наиболее вероятных признаков, выявленных при комплексном обследовании пациентов с высоким риском развития ССЗ. При этом учитывались

Таблица 1. Клинико-демографические характеристики пациентов с субклиническим атеросклерозом КА и интактными сосудами

Характеристика	1-я группа (субклинический атеросклероз КА)	2-я группа (интактные КА)	p
Мужчины, %	38,10	61,29	нд
Возраст, годы	$56,29 \pm 8,87$	$53,87 \pm 7,50$	нд
Возраст ≥ 60 лет, %	42,9	29,0	нд
Основные ФР развития ССЗ			
курение, %	14,3	22,6	нд
избыточная масса тела и/или ожирение ($\text{ИМТ} \geq 25 \text{ кг/м}^2$), %	80,7	66,7	нд
ожирение ($\text{ИМТ} \geq 30 \text{ кг/м}^2$), %	28,6	19,4	нд
абдоминальное ожирение, %	90,5	70,9	нд
выраженное абдоминальное ожирение, %	52,4	41,4	нд
отягощенная наследственность по ССЗ, %	47,6	22,6	нд
АГ, %	57,1	54,8	нд
Длительность АГ, годы	$5,43 \pm 5,84$	$3,32 \pm 5,66$	нд
Длительность АГ ≥ 5 лет, %	47,62	12,9	$< 0,01$
Длительный прием медикаментозной АГТ, %	61,9	29,0	$< 0,05$
ЧСС в покое, уд/мин	$87,20 \pm 13,70$	$77,20 \pm 10,40$	$< 0,01$
Сахарный диабет 2-го типа, %	14,3	3,2	нд
Прием гиполипидемической терапии, %	14,3	9,7	нд
Очень высокий ССР ($\geq 10\%$ шкале SCORE), %	42,9	16,1	$< 0,05$
Очень высокий ССР ($\geq 10\%$ по шкале SCORE) с учетом ХС ЛВП, %	23,8	9,7	нд

Данные представлены в виде среднее $\pm$ СО, если не указано другое. КА – коронарные артерии; АГ – артериальная гипертония; АГТ – антигипертензивная терапия; ИМТ – индекс массы тела; СО – стандартное отклонение; ФР – факторы риска; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; ЧСС – частота сердечных сокращений; ХС – холестерин; ЛВП – липопротеины высокой плотности, ССР – сердечно-сосудистый риск, нд – недостоверно.

Таблица 2. Ассоциации традиционных и психосоциальных ФР развития ССЗ с наличием доклинического поражения КА у пациентов с высоким риском развития ССЗ по данным регрессионного анализа

Показатель	ОШ	95% ДИ	p
Мужской пол	0,39	От 0,12 до 1,21	н.д.
Возраст ≥ 60 лет	1,83	От 0,57 до 5,86	н.д.
Очень высокий риск ($\geq 10\%$ по шкале SCORE)	3,9	От 1,07 до 14,16	0,04
Отягощенная по преждевременному развитию ССЗ у ближайших родственников наследственность	3,12	От 0,94 до 10,36	н.д.
АГ	1,10	От 0,36 до 3,36	н.д.
Длительный прием АГТ, %	3,97	От 1,23 до 12,84	0,02
Длительность АГ ≥ 5 лет	6,14	От 1,53 до 23,79	0,007
АО (ОТ у женщин ≥ 80 см, у мужчин ≥ 94 см)	3,89	От 0,75 до 20,25	н.д.
Избыточная масса тела и/или ожирение (ИМТ ≥ 25 кг/м ²)	2,02	От 0,54 до 7,61	н.д.
Ожирение (ИМТ ≥ 30 кг/м ²)	1,67	От 0,45 до 6,12	н.д.
Курение	0,57	От 0,13 до 2,52	н.д.
Сахарный диабет 2-го типа	5,00	От 0,48 до 51,77	н.д.
Психосоциальные факторы риска			
Тип личности D	3,73	От 0,82 до 17,09	н.д.
Отрицательная аффективность	3,00	От 0,88 до 10,23	н.д.
Социальное ингибирование	3,20	От 0,87 до 11,75	н.д.
Клинически выраженная Тревожная симптоматика	1,56	От 0,28 до 8,57	н.д.
Клинически выраженная Депрессивная симптоматики	0,73	От 0,06 до 8,55	н.д.

АГ – артериальная гипертензия; АГТ – антигипертензивная терапия; АО – абдоминальное ожирение; ДИ – доверительный интервал; ИМТ – индекс массы тела; КА – коронарные артерии; ОТ – окружность талии; ОШ – отношение шансов; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; ФР – факторы риска; н.д. – недостаточно; SCORE – Systematic COronary Risk Evaluation.

и оценивались наиболее прогностически и диагностически значимые ФР развития атеросклеротического поражения ККА (табл. 2, 3).

Согласно данным, представленным в табл. 2, у пациентов с очень высоким риском развития ССЗ ($\geq 10\%$) по данным шкалы SCORE вероятность наличия доклинического атеросклероза КА в 4 раза выше, чем у лиц с интактными КА (ОШ 3,9 при 95% ДИ от 1,07 до 14,16; $p < 0,04$). Это еще раз подтверждает, что шкала SCORE является одним из самых эффективных и надежных инструментов для оценки степени риска развития ССЗ.

Обращает внимание, что одним из наиболее прогностически значимых маркеров доклинического атеросклероза оказалась АГ. При длительности АГ ≥ 5 лет вероятность наличия у пациентов доклинического атеросклероза в 6 раз, а при длительном приеме АГТ – в 4 раза (ОШ 6,14 при 95% ДИ от 1,53 до 23,79; $p = 0,007$ и ОШ 3,97 при 95% ДИ от 1,23 до 12,84; $p = 0,02$ соответственно) выше, чем у лиц с непораженными КА. Установлена достаточно близкая к статистической достоверности ассоциация отягощенного семейного анамнеза по раннему развитию ССЗ у родственников первой линии с риском развития доклинического атеросклероза (ОШ 3,12 при 95% ДИ от 0,94 до 10,36; $p = 0,06$).

Среди традиционных ФР развития ССЗ отмечалась ассоциация АО с развитием субклинического атеросклероза у пациентов с высоким риском развития ССЗ, которая, однако, не достигла статистической значимости (ОШ 3,89 при 95% ДИ от 0,75 до 20,25; $p = 0,08$).

При проведении исследования нам не удалось выявить статистически значимых ассоциаций между основными психосоциальными ФР (клинически выраженная тревожная или депрессивная симптоматика) и наличием доклинического атеросклероза.

Среди биохимических маркеров (см. табл. 3) атеросклероза близкую к статистической достоверности ассоциацию с наличием субклинического атеросклероза продемонстрировал пониженный уровень ХС ЛВП (ОШ 2,67 при 95% ДИ от 0,82 до 8,68; $p < 0,1$).

Необходимо отметить, что при оценке эффективности инструментальных методов обследования, применяемых для диагностики доклинического атеросклероза, с результатами МСКТ ассоциировались данные, полученные при оценке жесткости сосудистой стенки. СПВ ≥ 10 м/с в 3,8 раза повышает риск наличия субклинического поражения КА (ОШ 3,79 при 95% ДИ от 0,92 до 15,67; $p < 0,05$).

Таким образом, при проведении однофакторного анализа риска были установлены достоверные ассоциации субклинического поражения КА (наличие кальцинатов и/или стенозов) по данным МСКТ со следующими факторами:

1. Очень высокий риск развития ССЗ ($\geq 10\%$ по шкале SCORE);
2. Длительное течение АГ (≥ 5 лет);
3. Длительный прием АГТ;
4. Повышенная жесткость сосудистой стенки (СПВ ≥ 10 м/с).

При проведении многофакторного линейного регрессионного анализа в режиме максимального прироста коэффициента детерминации регрессионной модели (Maximum R-square Improvement) были разработаны и проанализированы 26 моделей. Каждая модель

Таблица 3. Ассоциации некоторых биохимических и структурных маркеров с наличием доклинического поражения КА у пациентов с высоким риском развития ССЗ по данным регрессионного анализа

Биохимический маркер	ОШ	95% ДИ	р
Гиперхолестеринемия ($\geq 5,0$ ммоль/л)	1,15	От 0,24 до 5,45	нд
Пониженный уровень ХС ЛВП (≤ 1 ммоль/л у мужчин и $\leq 1,2$ ммоль/л у женщин)	2,67	От 0,82 до 8,68	нд
Повышенный уровень аполипопротеина В	0,34	От 0,04 до 3,26	нд
Гипертриглицеридемия (более 1,7 ммоль/л)	1,5	От 0,47 до 4,86	нд
Повышенный уровень фибриногена	2,11	От 0,49 до 9,02	нд
Жесткость сосудистой стенки (СПВ ≥ 10 м/с)	3,79	От 0,92 до 5,67	<0,05

СПВ – скорость пульсовой волны; ДИ – доверительный интервал; КА – коронарные артерии; ОШ – отношение шансов; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; ХС ЛВП – холестерин липопротеинов высокой плотности; нд – недостаточно.

включала различные комбинации из 4 следующих прогностических переменных: высокий и очень высокий риск развития ССЗ по шкале SCORE ($\geq 5\%$ и $\geq 10\%$, соответственно), отягощенный по ССЗ семейный анамнез, длительное (≥ 5 лет) течение АГ, степень максимального САД в анамнезе, прием гиполипидемической терапии, прием гипотензивной и гиполипидемической терапии, ЧСС в покое, АО, тип личности D, а также два его компонента по отдельности (отрицательная аффективность и социальное ингибирование), оценка пациентом состояния своего здоровья в целом, повышенный уровень вч-СРБ, наличие гипо-альфа-холестеринемии, повышенная жесткость сосудистой стенки при СПВ ≥ 10 м/с, атеросклеротическая бляшка (ТИМ в бифуркации ОСА справа или слева $\geq 1,5$ мм).

Все расчеты линейного регрессионного анализа основывались на вычислении, сравнении и оценке статистической достоверности ролей отдельных прогностических признаков по результатам соответствующих вариантов дисперсионного анализа (ANOVA), автоматически интегрированных в процедуру вычислений. Поскольку дисперсионный анализ относится к непараметрическим методам статистического анализа, примененный метод расчетов позволил совместить в рамках конкретных проверяемых регрессионных моделей показатели, относящиеся к разным типам (т. е. измеряемые как по разным интервальным шкалам, так и по порядковым шкалам, а также и бинарные показатели).

Таблица 4. Вклад отдельных показателей в многофакторную линейную регрессионную модель диагностики доклинического атеросклероза

Показатель модели	Парциальные р (коэффициент фактора в модели)	Критерий Фишера	Р
Высокий и очень высокий риск развития ССЗ (≥ 5 баллов по шкале SCORE)	0,23	3,78	0,06
Повышенный уровень вч-СРБ (≥ 2 мг/л)	0,54	4,57	0,04
ЧСС	0,02	10,44	0,002
Отягощенный по преждевременному развитию ССЗ семейный анамнез	0,31	5,68	0,02

вч-СРБ – высокочувствительный С-реактивный белок; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; ССР – сердечно-сосудистый риск; ЧСС – частота сердечных сокращений; SCORE – Systematic COronary Risk Evaluation.

Наиболее информативной линейной регрессионной моделью с учетом коэффициента детерминации регрессии (R-square) оказалась такая, в которую входило сочетание следующих показателей.

Многофакторная линейная регрессионная модель диагностики доклинического атеросклероза:

Доклинический атеросклероз КА, подтвержденный на МСКТ = $-1,576 + 0,234 \times$ высокий и очень высокий риск по шкале SCORE ($\geq 5\%$) + $0,541 \times$ вч-СРБ (≥ 2 мг/л) + $0,015 \times$ ЧСС (уд/мин) + $0,311 \times$ анамнез ранних ССЗ у ближайших родственников; *высокая вероятность доклинического атеросклероза при индивидуальном показателе $>0,5$.*

При этом интегральная статистическая значимость всей приведенной модели составила $p=0,0008$. Итоговая объясняющая способность регрессионной модели (коэффициент детерминации) оказалась равной $R\text{-square} = 0,3443$, а это означает, что использование данного регрессионного уравнения позволяет объяснить 34,43% индивидуальной вариабельности прогнозируемого показателя – доклинического атеросклероза КА – на основе измерения индивидуальных значений 4 показателей: наличия или отсутствия высокого или очень высокого риска развития ССЗ ($\geq 5\%$ по шкале SCORE), повышенного уровня вч-СРБ, отягощенного семейного анамнеза раннего развития ССЗ и ЧСС в покое у конкретного пациента. Вклад отдельных показателей в линейную регрессионную модель представлен в табл. 4.

Если у пациента расчетная величина прогнозируемого с помощью многомерной линейной регрессии бинарного показателя превышала значение 0,5 (т. е. середину интервала между фактически измеряемыми числовыми значениями «0» и «1»), это свидетельствовало о высокой степени вероятности наличия у него субклинического поражения КА. Именно по такому пороговому критерию количественные расчетные значения затем трансформировались в бинарный прогнозируемый итоговый показатель (как наиболее вероятный прогноз для указанного пациента), а после этого бинарные результаты сопоставлялись с реально наблюдаемыми данными о наличии/отсутствии субклинического поражения КА. Это позволило стандартным способом рассчитать общую информативность выбранной линейной многомерной регрессионной модели, включая параметры ее интегральной чувствительности и специфичности. При этом оказалось, что разработанный алгоритм диагностики наличия/отсутствия доклинического атеросклероза позволяет с чувствительностью 63% выявлять пациентов с наличием субклинического коронарного атеросклероза и со специфичностью 80% исключать пациентов, не имеющих доклинического поражения КА.

Обсуждение

В настоящее время прогнозирование риска развития ССЗ основывается на хорошо изученных традиционных ФР развития ССЗ, таких как возраст, пол, уровень артериального давления, уровень ХС, статус курения и т. д. Все эти показатели заложены в хорошо зарекомендовавшую себя шкалу SCORE, которая считается «золотым стандартом» для определения суммарного риска развития ССЗ [1, 2]. В то же время в значительной части случаев шкала SCORE, как и другие калькуляторы риска, может недооценивать имеющийся у пациентов риск развития ССЗ. Очевидно, что для улучшения точности его прогнозирования требуется учитывать дополнительные ФР развития ССЗ и маркеры атеросклероза.

В нашем исследовании разработана многофакторная линейная регрессионная модель диагностики доклинического атеросклероза, которая с достаточно высокой чувствительностью и специфичностью позволяет определять наличие у пациента субклинического атеросклеротического поражения КА.

В исследовании показано, какие именно факторы должны в первую очередь учитываться у пациентов с высоким риском при их обследовании, направленном на раннее доклиническое выявление атеросклеротического поражения сосудистого русла. Из всей совокупности традиционных и психосоциальных ФР развития ССЗ, биохимических маркеров и показателей неинвазивных инструментальных исследований, в итоговую модель, помимо высокого риска по шкале SCORE ($\geq 5\%$), вошли повы-

шенный уровень вч-СРБ (≥ 2 мг/л), уровень ЧСС в покое и анамнез ранних ССЗ у ближайших родственников.

Следует отметить, что в новом калькуляторе риска Американской коллегии кардиологов и Американской ассоциации сердца (ACC/АНА) – шкале ASCVD – среди 5 дополнительных ФР, учитываемых при принятии решения о лечении, имеются 2 показателя, включенные и в разработанный нами алгоритм, а именно отягощенный по преждевременному развитию ССЗ (у мужчин моложе 55 лет и у женщин моложе 65 лет) семейный анамнез и повышенный уровень вч-СРБ (≥ 2 мг/л).

Необходимо отметить, что МСКТ КА с контрастированием является одной из наиболее информативных, но в то же время одной из самых дорогостоящих методик, оценивающих наличие доклинического атеросклероза. Помимо высокой стоимости, необходимо учитывать и немалую лучевую нагрузку на пациента, которая в среднем за исследование составляет 1 мЗв. По этим причинам МСКТ не может рассматриваться как диагностический метод первой линии для выявления субклинического поражения КА на больших контингентах пациентов.

В то же время определение показателей, включенных в разработанную нами регрессионную модель диагностики доклинического атеросклероза, вполне осуществимо на поликлиническом этапе. Сбор семейного анамнеза по преждевременному развитию ССЗ и определение ЧСС в покое являются стандартными процедурами на осмотре у врача, определение уровня ОХС также является общепринятым тестом, проводимом при каждом профилактическом осмотре. Единственный показатель, который выбивается из этого ряда повседневных обследований, – определение уровня вч-СРБ. Однако временные затраты на проведение анализа и его стоимость не сопоставимы с таковыми для МСКТ КА.

Очевидно, в клинической практике может использоваться следующий алгоритм диагностики доклинического атеросклероза:

- 1) выделение категории пациентов с высоким и очень высоким риском развития ССЗ ($>5\%$ по шкале SCORE);
- 2) оценка риска доклинического атеросклероза с использованием представленной регрессионной модели у пациентов с высоким и очень высоким риском развития ССЗ ($>5\%$ по шкале SCORE);
- 3) у пациентов с высоким риском наличия доклинического атеросклероза (показатель $>0,5$ по данным регрессионной модели) проведение наиболее активных профилактических мероприятий с целью предотвращения прогрессирования заболевания и развития ССО, при необходимости проведение дополнительных обследований (в том числе МСКТ, оценка выраженности каротидного атеросклероза и др.).

Заключение

В аспекте своевременной диагностики субклинического атеросклероза предложен диагностический алгоритм, подразумевающий поэтапный подход с учетом ограниченной целесообразности широкого использования дорогостоящих методов диагностики (мультиспиральная компьютерная томография) и выделением диагностического набора хорошо известных и менее затратных обследований, с высокой степенью вероятности прогнозирующих наличие у пациента доклинического атеросклеротического поражения сосудов. В настоящем исследовании разработана многофакторная линейная регрессионная модель диагно-

стики доклинического атеросклероза. Это доступный, несложный в использовании метод, который можно применять в повседневной клинической практике, в том числе на поликлиническом уровне, для улучшения стратификации риска, что позволит выбрать наиболее эффективную тактику проведения лечебно-профилактических мероприятий у пациентов с высоким и очень высоким риском с точки зрения предотвращения сердечно-сосудистых осложнений.

Авторами не заявлен конфликт интересов.

Статья поступила 20.08.19

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Boytsov S.A., Pogosova N.V., Bubnova M.G., Drapkina O.M., Gavrilo-va N.E., Yeganyan R.A. et al. Cardiovascular prevention 2017. National guidelines. Russian Journal of Cardiology. 2018;23(6):7–122. [Russian: Бойцов С.А., Погосова Н.В., Бубнова М.Г., Драпки-на О.М., Гаврилова Н.Е., Егян Р.А. и др. Кардиоваскулярная про-филактика 2017. Российские национальные рекомендации. Рос-сийский кардиологический журнал. 2018;23(6):7–122]. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-6-7-122
- Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). European Heart Journal. 2016;37(29):2315–81. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw106
- Helfand M, Buckley DI, Freeman M, Fu R, Rogers K, Fleming C et al. Emerging Risk Factors for Coronary Heart Disease: A Summary of Systematic Reviews Conducted for the U.S. Preventive Services Task Force. Annals of Internal Medicine. 2009;151(7):496–507. DOI: 10.7326/0003-4819-151-7-200910060-00010
- Khot UN. Prevalence of Conventional Risk Factors in Patients With Coronary Heart Disease. JAMA. 2003;290(7):898–904. DOI: 10.1001/jama.290.7.898
- Vasan RS. Biomarkers of Cardiovascular Disease: Molecular Basis and Practical Considerations. Circulation. 2006;113(19):2335–62. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.482570
- Schlendorf KH, Nasir K, Blumenthal RS. Limitations of the Fram-ingham risk score are now much clearer. Preventive Medicine. 2009;48(2):115–6. DOI: 10.1016/j.ypmed.2008.12.002
- Steyerberg EW, Vickers AJ, Cook NR, Gerds T, Gonen M, Obu-chowski N et al. Assessing the Performance of Prediction Models: A Framework for Traditional and Novel Measures. Epidemiology. 2010;21(1):128–38. DOI: 10.1097/EDE.0b013e3181c30fb2
- Langlois MR. Laboratory approaches for predicting and managing the risk of cardiovascular disease: postanalytical opportunities of lipid and lipoprotein testing. Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. 2012;50(7):1169–81. DOI: 10.1515/cclm-2011-0636
- Wang TJ, Gona P, Larson MG, Tofler GH, Levy D, Newton-Cheh C et al. Multiple Biomarkers for the Prediction of First Major Car-diovascular Events and Death. New England Journal of Medicine. 2006;355(25):2631–9. DOI: 10.1056/NEJMoa055373
- Melander O. Novel and Conventional Biomarkers for Predic-tion of Incident Cardiovascular Events in the Community. JAMA. 2009;302(1):49–57. DOI: 10.1001/jama.2009.943
- Blankenberg S, Zeller T, Saarela O, Havulinna AS, Kee F, Tunstall-Pe-doe H et al. Contribution of 30 Biomarkers to 10-Year Cardiovascu-lar Risk Estimation in 2 Population Cohorts: The MONICA, Risk, Genetics, Archiving, and Monograph (MORGAM) Biomarker Proj-ect. Circulation. 2010;121(22):2388–97. DOI: 10.1161/CIRCULA-TIONAHA.109.901413
- Wang TJ. Assessing the Role of Circulating, Genetic, and Im-aging Biomarkers in Cardiovascular Risk Prediction. Circu-lation. 2011;123(5):551–65. DOI: 10.1161/CIRCULA-TIONAHA.109.912568
- Metelskaya V.A., Gavrilo N.E., Yarova E.A., Boytsov S.A. An integrative biomarker: opportunities for non-invasive diag-nostics of coronary atherosclerosis. Russian Journal of Cardiol-ogy. 2017;22(6):132–8. [Russian: Метельская В.А., Гаврилова Н.Е., Яровая Е.А., Бойцов С.А. Интегрированный биомаркер: возмоз-ности неинвазивной диагностики коронарного атеросклероза. Российский кардиологический журнал. 2017;22(6):132–8]. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-6-132-138
- Pogosova N.V., Yufereva Yu.M., Kachanova N.P., Metelskaya V.A., Kol-tunov I.Y., Voronina V.P. et al. An exploration of potential approaches to improve the diagnosis of subclinical atherosclerosis in patients with high cardiovascular risk. Kardiologiya. 2019;59(11S):53–62. [Rus-sian: Погосова Н.В., Юферева Ю.М., Качанова Н.П., Метельская В.А., Колтунов И.Е., Воронина В.П. и др. Поиск возможных подхо-дов к диагностике доклинического атеросклероза у лиц с высоким сердечно-сосудистым риском. Кардиология. 2019;59(11S): 53–62]. DOI: 10.18087/cardio.n471
- Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. Acta Psychiatrica Scandinavica. 1983;67(6):361–70. PMID: 6880820
- Denollet J. DS14: Standard Assessment of Negative Affec-tivity, Social Inhibition, and Type D Personality. Psycho-somatic Medicine. 2005;67(1):89–97. DOI: 10.1097/01.psy.0000149256.81953.49
- Van Bortel LM, Laurent S, Boutouyrie P, Chowienczyk P, Cruick-shank JK, De Backer T et al. Expert consensus document on the mea-surement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity. Journal of Hypertension. 2012;30(3):445–8. DOI: 10.1097/HJH.0b013e32834fa8b0
- Silber S. Comparison of spiral and electron beam tomography in the evaluation of coronary calcification in asymptomatic per-sons. International Journal of Cardiology. 2002;82(3):297–8. DOI: 10.1016/S0167-5273(01)00627-1
- Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, Zusmer NR, Viamonte M, Detrano R. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. Journal of the American College of Cardiol-ogy. 1990;15(4):827–32. DOI: 10.1016/0735-1097(90)90282-T

Рагино Ю. И.¹, Каштанова Е. В.¹, Мурашов И. С.², Волков А. М.², Кургузов А. В.², Садовский Е. В.¹, Маслацов Н. А.¹, Щербакова Л. В.¹, Чернявский А. М.², Полонская Я. В.¹

¹ НИИ терапии и профилактической медицины – филиал ФГБНУ

«Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН» Новосибирск, Россия

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр

им. акад. Е. Н. Мешалкина» Минздрава России, Новосибирск, Россия

ИССЛЕДОВАНИЕ БИОХИМИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ КАЛЬЦИФИКАЦИИ СТАБИЛЬНЫХ И НЕСТАБИЛЬНЫХ БЛЯШЕК В КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЯХ ЧЕЛОВЕКА

Цель исследования	Изучение биохимических факторов кальцификации в стабильных и нестабильных бляшках коронарных артерий (КА) и крови у пациентов с выраженным коронарным атеросклерозом, поиск ассоциаций биохимических факторов кальцификации с развитием нестабильной атеросклеротической бляшки (АСБ).
Материал и методы	В исследование были включены 25 мужчин (средний возраст $60,4 \pm 6,8$ года), поступивших на операцию коронарного шунтирования. В ходе операции по интраоперационным показаниям у мужчин проведены эндартерэктомия из КА и гистологический и биохимический анализы образцов сосудистой стенки, содержащей как атеросклеротически пораженную интиму и часть среднего слоя коронарной артерии, так и участки без атеросклеротических повреждений. Из 85 образцов КА было определено 15 сегментов без атеросклеротического повреждения, 39 фрагментов стабильной атероматозной АСБ и 31 фрагмент нестабильной АСБ. В гомогенатах образцов (после измерения белка по методу Лоури) и в крови иммуноферментным методом определяли биохимические факторы кальцификации: остеопротегерин, остеокальцин, остеопонтин, остеонектин, а также факторы воспаления (цитокины, хемокины).
Результаты	Выявлена корреляция ($r_s=0,607$; $p<0,01$) между стадиями развития атеросклеротического очага до нестабильной бляшки и степенью кальцификации. Содержание остеокальцина в атеросклеротических бляшках в 3,3 раза выше по сравнению с образцами сосудистой стенки без повреждений. В образцах с кальцификатами уровень остеокальцина более чем в 2 раза выше, в сравнении с образцами без кальцификатов. По данным многофакторного логистического регрессионного анализа, риск развития нестабильной АСБ в КА связан со сниженным содержанием в ней остеокальцина (отношение шансов — ОШ 0,99 при 95% доверительном интервале – ДИ от 0,978 до 0,999; $p=0,028$). Риск развития кальцификатов в АСБ в КА связан с повышенным содержанием в ней остеокальцина (ОШ 1,01 при 95% ДИ от 1,001 до 1,015; $p=0,035$). У мужчин с выраженным коронарным атеросклерозом обнаружена статистически значимая обратная корреляция ($r_s=-0,386$; $p=0,022$) между содержанием остеопротегерина в сосудистой стенке и в крови.
Выводы	В атеросклеротических бляшках выше уровень остеокальцина по сравнению с образцами без атеросклеротического поражения. Риск развития нестабильной АСБ в КА связан со сниженным содержанием в ней остеокальцина. Риск развития кальцификатов в АСБ в КА связан с повышенным содержанием в ней остеокальцина.
Ключевые слова	Коронарный атеросклероз; стабильная и нестабильная атеросклеротические бляшки; кальцификация бляшек; остеокальцин; остеопротегерин
Для цитирования	Ragino Yu.I., Kashtanova E.V., Murashov I.S., Volkov A.M., Kurguzov A.V., Sadovskii E.V., Maslatsov N.A., Scherbakova L.V., Chernjanskii A.M., Polonskaya Ya.V. The Study of Biochemical Factors of Calcification of Stable and Unstable Plaques in the Coronary Arteries of Man. <i>Kardiologiia</i> . 2020;60(2):83–88. [Russian: Рагино Ю.И., Каштанова Е.В., Мурашов И.С., Волков А.М., Кургузов А.В., Садовский Е.В., Маслацов Н.А., Щербакова Л.В., Чернявский А.М., Полонская Я.В. Исследование биохимических факторов кальцификации стабильных и нестабильных бляшек в коронарных артериях человека. <i>Кардиология</i> . 2020;60(2):83–88]
Автор для переписки	Полонская Яна Владимировна. E-mail: yana-polonskaya@yandex.ru

Актуальной фундаментальной проблемой медицины является изучение этиологических и патофизиологических механизмов сосудистого кальциноза, атеросклероза и его осложнений. Весьма спорным остается

вопрос о том, потенцирующее или ингибирующее действие оказывает сосудистый кальциноз, особенно выраженный, на развитие нестабильных атеросклеротических бляшек (АСБ), являющихся патогенетической ос-

новой риска развития острого коронарного синдрома (ОКС) и инфаркта миокарда. Существует традиционное представление, что в большинстве случаев нестабильные АСБ, ответственные за развитие ОКС, – это бляшки с мягкой, тонкой фиброзной капсулой, богатые липидами и некальцинированные, и выраженная коронарная кальцификация служит признаком стабильности АСБ, не склонной к разрыву. Однако ряд исследований показывает, что коронарная кальцификация является самостоятельным и надежным предиктором развития нестабильной бляшки и осложнений атеросклероза, отдаленных сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [1–8].

Интерпретация коронарной кальцификации у пациентов с верифицированным коронарным атеросклерозом зависит от ультраструктуры кальцинирующего поражения. Плотная, очаговая кальцификация может свидетельствовать о стабилизации АСБ, в то время как диссеминированные очаги микрокальцификации могут свидетельствовать о наличии нестабильных атеросклеротических очагов и о высоком риске их разрыва с развитием осложнений, обусловленных атеротромбозом [9]. По данным J.M. Davaine и соавт., распространенность кальцификации в коронарных артериях (КА) с атеросклеротическими поражениями может достигать 90%, являясь независимым фактором риска развития ССО [10].

В кальцифицированной АСБ были обнаружены остеобластоподобные клетки, выявлена активная резорбция очагов эктопической кальцификации сосудов [11, 12]. Известно, что остеобласты участвуют в синтезе основных компонентов межклеточного вещества, таких как коллаген I типа, остеокальцин, остеоонектин и др. [13]. В состав сосудистых кальцификатов входят вещества, которые характерны и для костной ткани, такие как соли кальция, фосфаты, остеоонектин, остеопонтин, остеопротегерин, остеокальцин, коллаген I типа и другие соединения. Во многом сопоставимый с остеогенезом процесс кальцификации сосудистой стенки регулируется теми же белками [14, 15].

Настоящее исследование было посвящено изучению биохимических факторов кальцификации стабильных и нестабильных бляшек в КА и крови у пациентов с выраженным коронарным атеросклерозом, поиску ассоциаций биохимических факторов кальцификации с развитием нестабильной АСБ.

Материал и методы

Исследование проводилось в рамках Программы совместных научно-исследовательских работ НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН и НМИЦ им. акад. Е.Н. Мешалкина в 2017–2020 гг. Исследование одобрили этические комитеты учреждений. В исследование включили 25 мужчин со стабильной стенокардией напряжения III функ-

ционального класса, средний возраст которых составил $60,4 \pm 6,8$ года. Все пациенты характеризовались избыточной массой тела (индекс массы тела $>25 \text{ кг/м}^2$). Все мужчины, включенные в исследование, перенесли в клинике НМИЦ им. акад. Е.Н. Мешалкина операцию коронарного шунтирования. Критерии исключения пациентов из исследования: инфаркт миокарда давностью менее 6 мес, острые и обострение хронических инфекционно-воспалительных заболеваний, почечная недостаточность, тяжелые заболевания печени, онкологические заболевания, гиперпаратиреоз. Все пациенты до проведения операции заполняли форму информированного согласия на участие в исследовании.

Образцы крови у пациентов брали при поступлении в стационар до операции. В ходе операции по интраоперационным показаниям у мужчин была выполнена эндартерэктомия из КА. Каждый образец послеоперационного материала под визуальным контролем был продольно и поперечно симметрично разделен на несколько фрагментов для проведения гистологических и биохимических исследований. Проводили макроскопическое описание 85 образцов КА и их гистологический анализ на бинокулярном микроскопе AxiostarPlus. Гистологический анализ выполняли с подробным описанием состояния покрышки атеросклеротического очага (толстая, тонкая, истонченная, фиброзная, рыхлая, плотная, гиалинизированная, участок истонченной покрышки, кровоизлияния в покрышку, разрыв, изъязвление, обызвествление, атерокальциноз покрышки), его эндотелиальной поверхности, ядра бляшки, периферии бляшки/очага. По результатам гистологического анализа было выявлено 15 фрагментов без атеросклеротического поражения, 39 фрагментов стабильной атероматозной бляшки и 31 фрагмент нестабильной бляшки, где нестабильная – это поврежденная бляшка с толщиной фиброзной покрышки менее 65 мкм, инфильтрированная макрофагами и Т-лимфоцитами (более 25 клеток в поле зрения диаметром 0,3 мм), с крупным липидным ядром ($>40\%$). Кроме того, проводилось деление изучаемых образцов КА на три типа: 1) без кальцификации; 2) с мелкими и пылевидными кальцификатами; 3) с крупноглыбчатыми кальцификатами.

Все мужчины были разделены на 2 следующие подгруппы: 1) без нестабильных бляшек в КА согласно результатам гистологического анализа ($n=12$); 2) с нестабильными бляшками в КА согласно результатам гистологического анализа ($n=13$). Статистически значимых различий между подгруппами по показателям возраста, наличия артериальной гипертензии, абдоминального ожирения, сахарного диабета, курения, инфаркта миокарда в анамнезе, функционального класса стенокардии напряжения, приема лекарственных препаратов не было.

Для биохимических исследований замороженные в жидком азоте образцы сосудов гомогенизировали в растворе фосфатно-солевого буфера, получая 1% гомогенаты, которые делили на аликвоты для дальнейших биохимических анализов. В гомогенатах (после измерения белка по методу Лоури) и в крови иммуноферментным методом на анализаторе Multiscan определяли биохимические факторы кальцификации: остеопротегерин, остеокальцин, остеопонтин, остеонектин, а также факторы воспаления (цитокины, хемокины).

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью пакета программ SPSS 13.0 версии. Данные представлены в виде среднего и его стандартного отклонения ($M \pm SD$) или медианы и процентилей – Me (25%; 75%). Достоверность различий оценивали с помощью t-критерия Стьюдента или критерия Манна-Уитни в зависимости от типа распределения данных. Множественное сравнение между группами проводили методом однофакторного дисперсионного анализа (One-Way ANOVA) с использованием критерия Бонферрони при нормальном распределении или критерия Краскела-Уоллиса при распределении, отличном от нормального. Применяли корреляционный анализ по Спирмену и мно

гофакторный логистический регрессионный анализ. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

По результатам гистологического анализа не обнаружено различий между стабильными и нестабильными АСБ по содержанию в них кальцификатов (табл. 1). Однако корреляционный анализ выявил статистически значимую прямую корреляцию средней силы ($r_s = 0,607$; $p < 0,01$) между стадиями развития атеросклеротического очага до нестабильной бляшки и степенью кальцификации образцов согласно гистологическому заключению.

Содержание биохимических факторов кальцификации на разных стадиях развития атеросклеротического очага представлено в табл. 2. Показано, что уровень остеокальцина и в стабильных и в нестабильных бляшках был в 3,3 раза выше ($p < 0,05$), чем в образцах КА без атеросклеротических повреждений (табл. 2).

Проведена оценка содержания биохимических факторов кальцификации в гомогенатах образцов КА в зависимости от гистологического заключения о степени кальцификации (табл. 3). Выявлено повышенное содержание остеокальцина в образцах с мелкими и пы-

Таблица 1. Содержание кальцификатов в атеросклеротических бляшках коронарных артерий человека (гистологический анализ)

Кальцификаты в бляшках	Стабильная бляшка (n=39)	Нестабильная бляшка (n=31)	p
Нет	12 (31%)	9 (29%)	>0,05
Мелкие и пылевидные	23 (59%)	18 (58%)	>0,05
Крупноглыбчатые	4 (10%)	4 (13%)	>0,05

Таблица 2. Изменения содержания факторов кальцификации на разных стадиях развития атеросклеротического очага

Показатель	Неизменная интима/медиана (n=15)	Стабильная бляшка (n=39)	Нестабильная бляшка (n=31)	p
	1	2	3	
Остеопротегерин, пг/мг белка	167,9±99,3	225,8±102,4	176,4±101,6	>0,05
Остеопонтин, нг/мг белка	6,9±4,0	7,3±4,1	4,0±2,2	>0,05
Остеокальцин, нг/мг белка	23,7 (10,7;	82,4±23,9*	83,2±29,3*	$p_{1-2} = 0,011$ $p_{1-3} = 0,013$
Остеонектин, мкг/мг белка	7,1±3,1	3,4±3,5	3,4±3,0	>0,05

Данные представлены в виде среднего и его стандартного отклонения ($M \pm SD$).

Таблица 3. Содержание факторов кальцификации в образцах коронарных артерий в зависимости от гистологической оценки степени кальцификации

Показатель	Без кальцификатов (n=36)	Мелкие и пылевидные кальцификаты (n=41)	Крупноглыбчатые кальцификаты (n=8)	p
	1	2	3	
Остеопротегерин, пг/мг белка	134,9±100,3	204,7±109,0	197,4±111,3	>0,05
Остеопонтин, нг/мг белка	5,3±3,3	7,1±4,0	3,6±2,1	>0,05
Остеокальцин, нг/мг белка	39,2±20,1	108,3±25,2*	83,3±28,0*	$p_{1-2} = 0,045$ $p_{1-3} = 0,049$
Остеонектин, мкг/мг белка	4,3±3,0	4,0±3,1	1,8±1,7	>0,05

Данные представлены в виде среднего и его стандартного отклонения ($M \pm SD$).

Таблица 4. Корреляции между содержаниями биохимических факторов кальцификации и некоторых факторов воспаления и хемокинов в образцах коронарных артерий (коэффициент Спирмена)

Показатель	МСР-1	sVCAM	S-селектин	ММП-9	ИЛ-18
Остеопротегерин	0,783	0,505	–	0,477	0,515
Остеопонтин	0,830	0,673	0,524	0,607	0,636
Остеокальцин	0,426	0,512	–	0,290	0,460
Остеонектин	0,704	0,692	0,444	0,554	0,633

$p < 0,01$ для всех сравнений.

левидными, а также с крупноглыбчатыми кальцификатами по сравнению с образцами без кальцификатов в 2,8 и в 2,1 раза соответственно.

Многофакторный логистический регрессионный анализ с построением мультивариантных моделей (где зависимыми переменными являлись либо а) стадийное развитие атеросклеротического очага до нестабильной бляшки, либо б) развитие кальциноза в атеросклеротическом очаге) выявил статистически значимую зависимость только для содержания остеокальцина в образцах КА. Результаты показали, что риск развития нестабильной атеросклеротической бляшки в КА связан со сниженным содержанием в ней остеокальцина (отношение шансов – ОШ 0,99 при 95% доверительном интервале – ДИ от 0,978 до 0,999; $p = 0,028$). Риск развития кальцификатов в АСБ в КА также связан с повышенным содержанием в ней остеокальцина (ОШ 1,01 при 95% ДИ от 1,001 до 1,015; $p = 0,035$).

Составляющими сосудистого кальцификата являются соли кальция, фосфаты, остеопонтин, остеоонектин, остеопротегерин, остеокальцин и другие компоненты, которые характерны для костной ткани. В АСБ они экспрессируются главным образом в гладкомышечных клетках сосудов и служат маркерами их остеобластической дифференциации. В нашем исследовании из 4 изученных биохимических факторов кальцификации атеросклеротических очагов значимые результаты получены только в отношении остеокальцина. Содержание этого фактора в стабильных и нестабильных бляшках было статистически значимо выше, чем в образцах сосудов без атеросклеротических повреждений, а также в бляшках с кальцификацией. Полученные результаты не противоречат данным других исследований. Кроме основной экспрессии

остеокальцина гладкомышечными клетками сосудов есть и другие клетки, экспрессирующие остеокальцин в бляшке. Так, в исследовании Н. Zhang и соавт. [12] показана положительная корреляция между числом эндотелиальных клеток-предшественников, несущих остеокальцин, и кальцификацией КА у пациентов с ишемической болезнью сердца. С. Foresta и соавт. пришли к выводу, что тромбоциты в области АСБ дополнительно высвобождают в нее остеокальцин [16].

Нами выявлены статистически значимые прямые корреляции средней силы и сильные между содержаниями биохимических факторов кальцификации и некоторых факторов воспаления и хемокинов в образцах КА (табл. 4).

С одной стороны, известно, что выраженная коронарная кальцификация является самостоятельным и сильным предиктором развития отдаленных ССО [17], с другой – регресс АСБ на фоне терапии статинами с одновременным ее укреплением за счет увеличения количества депонированного кальция является, вероятно, благоприятным прогностическим фактором. Видимо, важны не только выявление сосудистой кальцификации как факта, но и учет сопутствующих факторов, таких как, прежде всего, активность факторов сосудистого воспаления, микроскопические особенности самой кальцификации, включая ее расположение внутри бляшки и распространенность [7, 8]. Действительно, в ряде публикаций показано, что атеросклеротическая кальцификация тесно связана с процессами воспаления; имеются данные, что кальциноз сосудов может инициировать воспаление и дальнейшее прогрессирование кальцификации [18, 19]. М. L. Chatrou и соавт. [20] показано усиление воспалительных процессов на стадии микрокальцификации бляшки.

Таблица 5. Содержание биохимических факторов кальцификации в крови у мужчин с атеросклерозом коронарных артерий

Показатель	Нет нестабильных бляшек в коронарных артериях (n=12)	Есть нестабильные бляшки в коронарных артериях (n=13)	p
Остеопротегерин, пг/мл	66,2 [54,5; 78,2]	62,1 [43,9; 80,3]	>0,05
Остеопонтин, нг/мл	28,9 [5,4; 50,1]	24,4 [19,3; 34,2]	>0,05
Остеокальцин, нг/мл	13,2 [9,0; 23,4]	14,3 [9,9; 16,2]	>0,05
Остеонектин, мкг/мл	6,5 [3,4; 7,9]	8,9 [7,5; 9,8]	0,034

Данные представлены в виде медианы и процентилей – Ме [25%; 75%].

Проведен анализ содержания в крови у мужчин с атеросклерозом КА биохимических факторов кальцификации (табл. 5). Выявлено статистически значимое повышение в 1,4 раза содержания в крови остеоонектина у пациентов с нестабильными АСБ в КА по сравнению с таковым у пациентов без нестабильных бляшек.

Корреляционный анализ выявил статистически значимую обратную корреляцию средней силы ($r_s = -0,386$; $p = 0,022$) между содержанием остеопротегерина в сосудистой стенке и в крови. Других корреляций между содержанием биохимических факторов кальцификации в крови и в сосудистой стенке не было.

Обсуждая полученный результат, важно отметить, что остеопротегерин является модулятором кальцификации стенки сосудов. На это указывают данные, что у мышей с делецией гена остеопротегерина развивается кальцификация артерий, в которых он экспрессируется [10]. М. Krzanowski и соавт. заключили, что повышенный уровень в крови остеопротегерина может быть маркером кальцификации КА и связан с риском развития ССО при тяжелом кальцинозе артерий [21]. При этом в целом механизм регуляции остеопротегерином кальцификации артерий сложный и до конца не изучен.

Выводы

1. Обнаружена статистически значимая прямая корреляция ($r_s = 0,607$; $p < 0,01$) между стадиями развития атеросклеротического очага до нестабильной бляшки и степенью кальцификации образцов развития атеросклеротического очага.
2. Выявлено повышенное содержание остеокальцина в стабильных и в нестабильных бляшках в 3,3 раза

по сравнению с образцами коронарных артерий без атеросклеротических повреждений, а также в образцах с мелкими и пылевидными, с крупноглыбчатыми кальцификатами по сравнению с образцами без кальцификатов в 2,8 и в 2,1 раза соответственно.

3. По данным многофакторного логистического регрессионного анализа, риск развития нестабильной атеросклеротической бляшки в коронарной артерии связан со сниженным содержанием в ней остеокальцина (отношение шансов 0,99 при 95% доверительном интервале от 0,978 до 0,999; $p = 0,028$). Риск развития кальцификатов в атеросклеротической бляшке в коронарной артерии связан также с повышенным содержанием в ней остеокальцина (отношение шансов 1,01 при 95% доверительном интервале от 1,001 до 1,015; $p = 0,035$).
4. У мужчин с выраженным коронарным атеросклерозом обнаружена статистически значимая обратная корреляция ($r_s = -0,386$; $p = 0,022$) между содержанием остеопротегерина в сосудистой стенке и в крови.

Исследование выполнено в рамках бюджетной НИР по Государственному заданию № 0324-2018-0001 и по гранту РФФИ № 19-015-00055а «Роль сосудистого кальциноза в стабильности и нестабильности атеросклеротических бляшек».
В ходе исследования использовался материал биобанка НИИТМ – филиал ИЦиГ СО РАН.

Конфликт интересов авторами не заявлен.

Статья поступила 18.09.19

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Borissoff JI, Joosen IA, Versteilen MO, Spronk HM, ten Cate H, Hofstra L. Accelerated In Vivo Thrombin Formation Independently Predicts the Presence and Severity of CT Angiographic Coronary Atherosclerosis. JACC: Cardiovascular Imaging. 2012;5(12):1201–10. DOI: 10.1016/j.jcmg.2012.01.023
2. Alexopoulos N, Raggi P. Calcification in atherosclerosis. Nature Reviews Cardiology. 2009;6(11):681–8. DOI: 10.1038/nrcardio.2009.165
3. Shaw LJ, Giambrone AE, Blaha MJ, Knapper JT, Berman DS, Belam N et al. Long-Term Prognosis After Coronary Artery Calcification Testing in Asymptomatic Patients: A Cohort Study. Annals of Internal Medicine. 2015;163(1):14–21. DOI: 10.7326/M14-0612
4. Stone GW, Maehara A, Lansky AJ, de Bruyne B, Cristea E, Mintz GS et al. A Prospective Natural-History Study of Coronary Atherosclerosis. New England Journal of Medicine. 2011;364(3):226–35. DOI: 10.1056/NEJMoa1002358
5. Hofmann Bowman MA, McNally EM. Genetic Pathways of Vascular Calcification. Trends in Cardiovascular Medicine. 2012;22(4):93–8. DOI: 10.1016/j.tcm.2012.07.002
6. O'Donnell CJ, Kavousi M, Smith AV, Kardina SLR, Feitosa MF, Hwang S-J et al. Genome-Wide Association Study for Coronary Artery Calcification With Follow-Up in Myocardial Infarction. Circulation. 2011;124(25):2855–64. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.974899
7. Zhan Y, Zhang Y, Hou J, Lin G, Yu B. Relation Between Superficial Calcifications and Plaque Rupture: An Optical Coherence Tomography Study. Canadian Journal of Cardiology. 2017;33(8):991–7. DOI: 10.1016/j.cjca.2017.05.003
8. Oliveira-Santos M de, Castelo-Branco M, Silva R, Gomes A, Chichorro N, Abrunhosa A et al. Atherosclerotic plaque metabolism in high cardiovascular risk subjects – A subclinical atherosclerosis imaging study with 18 F-NaF PET-CT. Atherosclerosis. 2017;260:41–6. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.03.014
9. Kashtalap V.V., Hryachkova O.N., Barbarash O.L. Clinical Significance of Coronary Calcification for the Assessment of Cardiovascular Risk. Atherosclerosis and Dyslipidemias. 2016;1(22):5–14. [Russian: Кашталап В.В., Хрячкова О.Н., Барбараш О.Л. Клиническая значимость коронарной кальцификации для оценки сердечно-сосудистого риска. Атеросклероз и дислипидемии. 2016;1(22):5–14]
10. Davaine J-M, Quillard T, Chatelais M, Guilbaud F, Brion R, Guyomarch B et al. Bone Like Arterial Calcification in Femoral Atherosclerotic Lesions: Prevalence and Role of Osteoprotegerin and Pericytes. European Journal of Vascular and Endovascular Surgery. 2016;51(2):259–67. DOI: 10.1016/j.ejvs.2015.10.004
11. Inaba M, Ueda M. Vascular Calcification - Pathological Mechanism and Clinical Application - The significance of arterial calcification

- in unstable plaques. *Clinical Calcium*. 2015;25(5):679–86. DOI: [Cl-Ca1505679686](#)
12. Zhang H, Wang L, Si D, Wang C, Yang J, Jiang P et al. Correlation between osteocalcin-positive endothelial progenitor cells and spotty calcification in patients with coronary artery disease. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*. 2015;42(7):734–9. DOI: [10.1111/1440-1681.12366](#)
13. Wookey PJ, Zulli A, Hare DL. The elevated expression of calcitonin receptor by cells recruited into the endothelial layer and neo-intima of atherosclerotic plaque. *Histochemistry and Cell Biology*. 2009;132(2):181–9. DOI: [10.1007/s00418-009-0600-6](#)
14. Qiao J-H, Mishra V, Fishbein MC, Sinha SK, Rajavashisth TB. Multinucleated giant cells in atherosclerotic plaques of human carotid arteries: Identification of osteoclast-like cells and their specific proteins in artery wall. *Experimental and Molecular Pathology*. 2015;99(3):654–62. DOI: [10.1016/j.yexmp.2015.11.010](#)
15. Higgins CL, Isbilir S, Basto P, Chen IY, Vaduganathan M, Vaduganathan P et al. Distribution of Alkaline Phosphatase, Osteopontin, RANK Ligand and Osteoprotegerin in Calcified Human Carotid Atheroma. *The Protein Journal*. 2015;34(5):315–28. DOI: [10.1007/s10930-015-9620-3](#)
16. Foresta C, Strapazzon G, De Toni L, Fabris F, Grego F, Gerosa G et al. Platelets express and release osteocalcin and co-localize in human calcified atherosclerotic plaques. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2013;11(2):357–65. DOI: [10.1111/jth.12088](#)
17. Detrano R, Guerci AD, Carr JJ, Bild DE, Burke G, Folsom AR et al. Coronary Calcium as a Predictor of Coronary Events in Four Racial or Ethnic Groups. *New England Journal of Medicine*. 2008;358(13):1336–45. DOI: [10.1056/NEJMoa072100](#)
18. Kiechl S, Schett G, Wenning G, Redlich K, Oberhollenzer M, Mayr A et al. Osteoprotegerin Is a Risk Factor for Progressive Atherosclerosis and Cardiovascular Disease. *Circulation*. 2004;109(18):2175–80. DOI: [10.1161/01.CIR.0000127957.43874.BB](#)
19. Polonskaya Ya.V., Kashtanova E.V., Murashov I.S., Volkov A.M., Kurguzov A.V., Chernjavskii A.M. et al. Associations of osteocalcin, osteoprotegerin, and calcitonin with inflammation biomarkers in atherosclerotic plaques of coronary arteries. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2016;162(12):691–4. [Russian: Полонская Я.В., Каштанова Е.В., Мурашов И.С., Волков А.М., Кургузов А.В., Чернявский А.М. и др. Ассоциации остеокальцина, остеопротегерина и кальцитонина с воспалительными биомаркерами в атеросклеротических бляшках коронарных артерий. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2016;162(12):691–4]
20. Chatrou MLL, Cleutjens JP, van der Vusse GJ, Roijers RB, Mutsaers PHA, Schurgers LJ. Intra-Section Analysis of Human Coronary Arteries Reveals a Potential Role for Micro-Calcifications in Macrophage Recruitment in the Early Stage of Atherosclerosis. *PLOS ONE*. 2015;10(11):e0142335. DOI: [10.1371/journal.pone.0142335](#)
21. Krzanowski M, Krzanowska K, Dumnicka P, Gajda M, Wozniowicz K, Fedak D et al. Elevated Circulating Osteoprotegerin Levels in the Plasma of Hemodialyzed Patients With Severe Artery Calcification: Elevated OPG Levels in HD Patients With Artery Calcification. *Therapeutic Apheresis and Dialysis*. 2018;22(5):519–29. DOI: [10.1111/1744-9987.12681](#)

Кириченко Ю. Ю., Ильгисонис И. С., Беленков Ю. Н., Привалова Е. В., Найманн Ю. И., Лямин А. М., Кожевникова М. В., Коробкова Е. О., Хабарова Н. В., Огородников Н. В.
ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова
Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Влияние полихимиотерапии на функцию эндотелия и микроциркуляцию у больных раком желудка

Цель	Изучить динамику инструментальных показателей дисфункции эндотелия (ДЭ), жесткости сосудистой стенки и состояния микроциркуляторного русла (МЦР) у пациентов с раком (аденокарцинома) желудка до и после полихимиотерапии (ПХТ); сравнить вышеуказанные параметры с результатами, полученными у здоровых добровольцев и больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ).
Материал и методы	В исследование были включены 65 человек: 25 здоровых добровольцев, 15 пациентов с известными ССЗ и 25 пациентов с гистологически подтвержденным раком желудка (аденокарцинома) II–IV стадии, которым было проведено оперативное лечение с последующей ПХТ по протоколам FOLFOX, XELOX, XP. Для неинвазивной оценки состояния сосудистой стенки крупных сосудов и МЦР и ДЭ всем пациентам основной группы были проведены компьютерная видеокапилляроскопия (КВК) околоногтевого ложа и лазерная пальцевая фотоплетизмография (ФПГ) – до ПХТ и в течение 1 мес после завершения последнего курса. Здоровым добровольцам и пациентам с ССЗ вышеперечисленные исследования были проведены однократно во время обследования.
Результаты	Получены данные, свидетельствующие о достоверном увеличении индекса резистентности мелких мышечных артерий (RI) и индекса жесткости крупных проводящих артерий (aSI) на фоне ПХТ. У онкологических больных еще до начала лечения была выявлена выраженная ДЭ, которая достоверно ухудшилась после лечения: индекса окклюзии (IO) до и после ПХТ 1,7 [1,38; 1,9] и 1,3 [1,2; 1,5] соответственно ($p < 0,0002$). Достоверные различия сравниваемых показателей у пациентов основной группы и группы с ССЗ были выявлены только после ПХТ. Отмечались и достоверные структурно-функциональные нарушения капилляров в обследуемых группах, которые также ухудшались на фоне ПХТ в основной группе (плотность капиллярной сети в состоянии покоя – ПКСп 43,23 и 42,19 кап/мм ² ; $p < 0,01$; плотность капиллярной сети после пробы с реактивной гиперемией – ПКСрг 46,77 и 44,11 кап/мм ² соответственно; $p < 0,02$).
Заключение	В ходе данного исследования впервые была изучена динамика показателей ДЭ, жесткости сосудистой стенки и состояния МЦР у больных раком желудка (аденокарцинома) и доказано достоверное усугубление данных изменений на фоне ПХТ. Полученные результаты указывают на необходимость дальнейшего поиска точных и эффективных методов выявления ранних признаков ближайшей и отдаленной васкулотоксичности, разработки индивидуальных программ профилактики с целью существенного снижения риска развития сердечно-сосудистых событий в ходе ПХТ и после нее.
Ключевые слова	Контурный анализ пульсовой волны; компьютерная видеокапилляроскопия околоногтевого ложа; дисфункция эндотелия; микроциркуляция; рак желудка; полихимиотерапия
Для цитирования	Kirichenko Yu. Yu., Ilgisonis I. S., Belenkov Yu. N., Privalova E. V., Naymann Yu. I., Lyamin A. M., Kozhevnikova M. V., Korobkova E. O., Khabarova N. V., Ogorodnikov N. V. The effect of chemotherapy on endothelial function and microcirculation in patients with gastric cancer. <i>Kardiologiya</i> . 2020;60 (2):89–95. [Russian: Кириченко Ю. Ю., Ильгисонис И. С., Беленков Ю. Н., Привалова Е. В., Найманн Ю. И., Лямин А. М., Кожевникова М. В., Коробкова Е. О., Хабарова Н. В., Огородников Н. В. Влияние полихимиотерапии на функцию эндотелия и микроциркуляцию у больных раком желудка. <i>Кардиология</i> . 2020;60 (2):89–95]
Автор для переписки	Кириченко Юлия Юрьевна. E-mail: kataraza@yandex.ru

В настоящее время рак желудка занимает одно из ведущих мест в мире по распространенности среди злокачественных новообразований [1]. Согласно эпидемиологическим данным за 2017 г., в России от рака желудка умерли почти 30 тыс. человек [2]. В последние годы были достигнуты значительные успехи в лечении различных

видов онкологических заболеваний, в том числе поражений желудочно-кишечного тракта. Современная химио- и лучевая терапия в комплексе с оперативным лечением повышают продолжительность жизни. Так, сочетание препаратов группы фторпиримидинов и производных платины у больных раком желудка увеличивает вре-

мя до прогрессирования заболевания в среднем на 6 мес, а продолжительность жизни – на 12 мес [3–5].

Однако у отдельных групп пациентов применение полихимиотерапии (ПХТ) способствует развитию различных тяжелых и зачастую жизнеугрожающих состояний, особенно со стороны сердечно-сосудистой системы (артериальная гипертензия – АГ, тромботические осложнения, хроническая сердечная недостаточность – ХСН, кардиомиопатии, аритмии) [6]. Кардиальная патология служит основной причиной смертности у 30% пациентов, излечившихся от онкологического заболевания, в течение ближайших 10 лет [7].

В последнее десятилетие большой научный опыт накоплен по исследованию структурных и функциональных изменений эндотелия сосудов различного калибра при тех или иных патологических состояниях. В ряде исследований показано, что как наличие онкологического заболевания, так и последующая ПХТ оказывают негативное влияние на функцию эндотелия. Например, в исследовании CANTOS было доказано значительное снижение частоты развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) на фоне активного подавления провоспалительного статуса [8]. Доказано, что дисфункция эндотелия (ДЭ) и жесткость сосудистой стенки являются независимыми факторами риска и предикторами развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) среди здорового населения, диагностическими и прогностическими маркерами развития ССО у больных с сердечно-сосудистой патологией [9, 10]. Длительная ДЭ приводит к возникновению структурных изменений стенки сосудов микроциркуляторного русла (МЦР), которые также вовлечены в патогенез АГ, ишемической болезни сердца (ИБС), ХСН [11]. Характерными параметрами изменений МЦР являются снижение плотности капиллярной сети (ПКС), ремоделирование капиллярной петли, их разрушение [12].

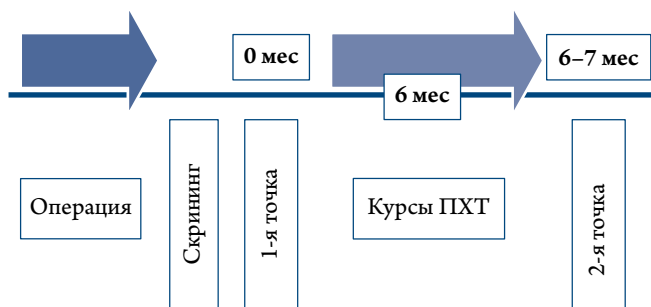
В настоящее время в литературе отсутствуют данные об изменении функции эндотелия, жесткости сосудистой стенки и состояния МЦР у больных раком желудка на фоне ПХТ.

Материал и методы

У всех пациентов до включения в исследование было получено информированное согласие на участие в исследовании.

В работу были включены 65 человек: основная группа (n=25, пациенты с гистологически подтвержденным раком желудка (аденокарцинома) II–IV стадии, которым было выполнено оперативное лечение с последующим проведением ПХТ по протоколам FOLFOX, XELOX [CAPOX], XP), группа контроля (n=25, здоровые добровольцы), группа пациентов с установленными диаг-

Рисунок 1. Дизайн исследования



ПХТ — полихимиотерапия.

нозами ССЗ (n=15). Дизайн исследования представлен на рис. 1.

Средний возраст пациентов основной группы составил $63,6 \pm 13,4$ года. Мужчины составили $\frac{2}{3}$ пациентов. Сопутствующая гипертоническая болезнь была выявлена у 48% больных (n=12). Группа пациентов с ССЗ по общим характеристикам была сопоставима с основной группой: гипертоническая болезнь имела у 80%, ИБС у 53%, средний возраст достигал $61,4 \pm 8,44$ года. Средний возраст здоровых добровольцев группы контроля составил $54,6 \pm 10,5$ года (табл. 1).

После включения в исследование всем пациентам основной группы было проведено комплексное лабораторно-инструментальное обследование (клинический анализ крови, биохимический анализ крови с определением нарушений липидного и углеводного обмена, электро- и эхокардиография, суточное мониторирование электрокардиограммы по Холтеру), а также исследование состояния сосудистой стенки на разном уровне сосудистого русла и ДЭ с помощью компьютерной видеокапилляроскопии (КВК) околонугтевого ложа (аппарат Капилляроскан-1, ООО «Новые энергетические технологии», Россия) и лазерной пальцевой фотоплетизмографии – ФПГ (аппарат Ангиоскан-01, «Ангиоскан», Россия) (1-я точка). Затем пациенты получали повторные курсы ПХТ по утвержденным протоколам FOLFOX (5-фторурацил + оксалиплатин), XELOX (CAPOX) (капецитабин + оксалиплатин), XP (капецитабин + цисплатин). В дальнейшем в течение 1 мес после завершения последнего курса ПХТ (через 6–7 мес) повторялся весь комплекс обследования (2-я точка). Пациентам группы ССЗ и здоровым добровольцам все перечисленные исследования проводились однократно во время обследования.

По данным литературы, 5-фторурацил (5-ФУ) и его пролекарство капецитабин провоцируют кардиотоксические эффекты в 1–68% случаев [13]. Наиболее часто развивается ишемия миокарда, которую связывают с повреждением клеток эндотелия, тромбозами и/или спазмом коронарных артерий [14]. 5-ФУ оказывает и прямое токсическое действие на эндотелий в виде снижения ак-

Таблица 1. Клиническая характеристика включенных в исследование пациентов

Показатель	1 основная группа (n=25)	2 группа ССЗ (n=15)	3 группа контроля (n=25)	p
Средний возраст, годы	63,6±13,4	61,4±8,44	54,6±10,5	P ₁₋₂ >0,05 P ₁₋₃ <0,05
Пол: М/Ж	17/8 (68%/32%)	7/8 (47%/53%)	11/14 (44%/56%)	P ₁₋₂ >0,05 P ₁₋₃ >0,05
ИМТ до/после ПХТ, кг/м ²	25,87±3,52/ 22,31±5,86	32,8±4,86	27,71±4,74	P ₁₋₂ <0,05 P ₁₋₃ <0,05
Курение	9 (36%)	2 (13%)	7 (28%)	P ₁₋₂ >0,05 P ₁₋₃ >0,05
Гиперхолестеринемия	9 (36%)	9 (60%)	11 (44%)	P ₁₋₂ >0,05 P ₁₋₃ >0,05
Гипертоническая болезнь	12 (48%)	12 (80%)	0	P ₁₋₂ >0,05 P ₁₋₃ >0,05
ИБС	7 (28%)	8 (53%)	0	P ₁₋₂ >0,05 P ₁₋₃ <0,05
ХСН	3 (12%)	0	0	P ₁₋₂ <0,05 P ₁₋₃ <0,05
ФВ ЛЖ до/после ПХТ, %	62 [58; 64,25]/ 59,5 [53; 65]	58 [55; 61]	61 [59; 66]	P ₁₋₂ >0,05 P ₁₋₃ >0,05
Е/А до/после ПХТ	0,9 [0,7; 1,11]/ 0,7 [0,6; 0,74]	0,8 [0,65; 1,2]	1,16 [0,77; 1,3]	P ₁₋₂ >0,05 P ₁₋₃ <0,05

Для пациентов основной группы данные представлены для двух временных точек – до курсов ПХТ и в течение 1 мес после их окончания, для пациентов контрольной группы и группы ССЗ – однократно во время обследования. Данные представлены как медиана [25-й процентиль; 75-й процентиль] или как абсолютные и относительные значения; для возраста и ИМТ – как среднее значение ± стандартное отклонение. p – для межгрупповых различий с применением критерия хи-квадрат. ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; ИМТ – индекс массы тела; ПХТ – полихимиотерапия; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка.

тивности эндотелиальной NO-синтазы и активации эндотелийнезависимой вазоконстрикции посредством протеинкиназы C [15]. Кардиотоксические эффекты оксалиплатина и цисплатина включают АГ, ишемию миокарда, вплоть до развития инфаркта миокарда, тромбозов и цереброваскулярные нарушения. Распространенность АГ варьирует, по различным сообщениям, от 14 до 53% [16], ее развитие связывают с активацией клеток эндотелия, их дальнейшим повреждением и последующей ДЭ [15].

Лазерная пальцевая ФПГ

Первым этапом проводили автоматизированный контурный анализ скорости распространения пульсовой волны (СРПВ). Оценивали следующие показатели структурных изменений стенки крупных сосудов (плечевая артерия) и сосудов МЦР: частота пульса (ЧП), индекс жесткости крупных проводящих артерий (aSI, stiffness

index), индекс отражения мелких мышечных артерий (RI, reflection index), индекс аугментации (AIx, augmentation index) с целью оценки жесткости сосудистой стенки, индекс аугментации, нормализованный для ЧП=75 уд./мин (AIx75), а также возрастной индекс (AGI, aging index), возраст сосудистой системы (VA, vascular aging), продолжительность систолы по времени и в процентном отношении (ED, %ED, ejection duration), длительность пульсовой волны (PD, pulse duration). Для оценки функции эндотелия проводили пробу с реактивной гиперемией: результат теста оценивали по степени увеличения амплитуды пульсовых волн на плечевой артерии (IO, occlusion index) после ее окклюзии в течение 5 мин посредством сфигмоманометра, времени их запаздывания или по параметру «сдвиг фаз» (SF, shift faze).

Компьютерная видеокапилляроскопия кожи дорсальной поверхности второго пальца: определяли ПКС в состоянии покоя (ПКСп), после теста с венозной окклюзией (ПКСво) и после пробы с реактивной гиперемией (ПКСрг). Оценка функционального состояния капилляров была проведена на основании исследования процента капиллярного восстановления (ПКВ) и процента перфузируемых капилляров (ППК).

Исследование проводили в соответствии с принципами Хельсинкской декларации.

Для статистической обработки результатов использовали непараметрические методы вариационной статистики GraphPad Prism 8 (критерий Вилкоксона и Манна–Уитни). Корреляционный анализ данных проводили по методу Спирмена. Различия сравниваемых показателей считали статистически значимыми при значении p<0,05.

Результаты

Контурный анализ скорости распространения пульсовой волны

При анализе полученных данных выявлены повышенные средние показатели aSI, RI, AIx, AIx75 во всех 3 группах. Достоверные различия изучаемых параметров между исследуемыми группами не выявлены. Такие данные могут свидетельствовать о большем вкладе предшествующих ССЗ, по сравнению со вкладом самого онкологического заболевания, в развитие структурных изменений сосудистого русла у пациентов основной группы.

В основной группе до проведения ПХТ структурные показатели были выше нормы: aSI = 8,9 м/с [7,7; 9,76], RI = 32,45% [27,48; 37,68], AIx = 2,2% [-9,9; 16,9], AIx75 = 4,2% [-9,92; 11,33], что свидетельствует об исходной повышенной жесткости сосудистой стенки. У большинства пациентов основной группы значения AIx, а также AIx75 были положительными, что также отражает повышенную жесткость сосудов.

Таблица 2. Результаты контурного анализа СРПВ в основной группе до и после курсов ПХТ, в группах здоровых добровольцев и пациентов с ССЗ

Показатель	1	2	3	4	p
	группа контроля (n=25)	больные (n=25)		группа с ССЗ (n=15)	
		до курсов ПХТ	после курсов ПХТ		
aSI, м/с (норма <8 м/с)	8,6 [7,2; 9,6]	8,9 [7,7; 9,76]	10,3 [9,46; 11,18]	9,1 [8,85; 10,15]	p ₁₋₂ <0,85; p ₁₋₃ <0,0036 p ₁₋₄ <0,07; p ₂₋₄ <0,28 p ₃₋₄ <0,02; p* <0,0001
RI, % (норма <30%)	31,9 [24,2; 39,3]	32,45 [27,48; 37,68]	40,15 [35,5; 43,58]	35,9 [33,15; 39,35]	p ₁₋₂ <0,89; p ₁₋₃ <0,015 p ₁₋₄ <0,1; p ₂₋₄ <0,27 p ₃₋₄ <0,032; p* <0,0014
AIx, %	2,4 [-1,65; 16,05]	2,2 [-9,9; 16,9]	9,7 [1,1; 16,5]	9,7 [7,3; 17,8]	p ₁₋₂ <0,75; p ₁₋₃ <0,54 p ₁₋₄ <0,1; p ₂₋₄ <0,37 p ₃₋₄ <0,69; p* <0,85
AIx75, %	5,9 [-2,6; 12,65]	4,2 [-9,92; 11,33]	9 [4; 12,1]	10,9 [5,5; 15,9]	p ₁₋₂ <0,61; p ₁₋₃ <0,31 p ₁₋₄ <0,1; p ₂₋₄ <0,23 p ₃₋₄ <0,78; p* <0,45

Данные представлены как медиана [25-й процентиль; 75-й процентиль]. p – статистическая значимость оценена с применением критерия Манна–Уитни; p* – статистическая значимость внутригрупповых различий, оценена с применением критерия Вилкоксона (p<0,05). СРПВ – скорость распространения пульсовой волны; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; ПХТ – полихимиотерапия.

Таблица 3. Результаты пробы с реактивной гиперемией (окклюзионной пробы) до и после лечения, в группах здоровых добровольцев и пациентов с ССЗ

Показатель	1	2	3	4	p
	группа контроля (n=25)	больные (n=25)		группа с ССЗ (n=15)	
		до курсов ПХТ	после курсов ПХТ		
IO (норма > 1,8)	1,5 [1,2; 1,8]	1,7 [1,38; 1,9]	1,3 [1,2; 1,5]	1,5 [1,3; 1,7]	p ₁₋₂ <0,31; p ₁₋₃ <0,07 p ₁₋₄ <0,4; p ₂₋₄ <0,39 p ₃₋₄ <0,03; p* <0,0002
SF, мс (норма >10 мс)	-4,7 [-8,3; -1,2]	-6,75 [-11,23; -2,15]	-3,7 [-6,33; -2,28]	-3,4 [-8,2; -1,3]	p ₁₋₂ <0,54; p ₁₋₃ <0,54 p ₁₋₄ <0,3; p ₂₋₄ <0,36 p ₃₋₄ <0,94; p* <0,18

Данные представлены как медиана [25-й процентиль; 75-й процентиль]. p – статистическая значимость оценена с применением критерия Манна–Уитни; p* – статистическая значимость внутригрупповых различий, оценена с применением критерия Вилкоксона (уровень статистической значимости p<0,05). ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; ПХТ – полихимиотерапия.

После ПХТ в основной группе отмечалось достоверное повышение aSI и RI на 15 и 23% соответственно, в том числе по сравнению с группой здоровых добровольцев и группой ССЗ (для всех сравнений p<0,05). Динамика основных параметров СРПВ до и после проведения курсов ПХТ представлена в табл. 2.

Таким образом, на фоне ПХТ отмечалось достоверное увеличение индекса резистентности мелких мышечных артерий и индекса жесткости крупных проводящих артерий. При этом статистически значимая разница при сравнении с группой здоровых добровольцев и группой с ССЗ была выявлена в основной группе только после курсов ПХТ, что подтверждает наличие васкулотоксического эффекта препаратов и их основную роль в его развитии, в отличие от самого онкологического заболевания.

Оценка функции эндотелия

Для оценки функции эндотелия крупных и мелких сосудов использовали метод ФПГ с пробой с реактивной гиперемией. Результаты пробы оценивали

по степени увеличения амплитуды пульсовых волн, времени их запаздывания или по параметру «сдвиг фаз». Признаки ДЭ наблюдались во всех исследуемых группах, при этом достоверных различий по изучаемым параметрам между основной и ССЗ группами не обнаружено (табл. 3). У пациентов основной группы до начала лечения была выявлена выраженная ДЭ, которая значительно прогрессировала после курсов ПХТ. Так, отмечалось снижение показателей IO 1,7 [1,38; 1,9] и 1,3 [1,2; 1,5], соответственно, а также уменьшение параметра SF -6,75 [-11,23; -2,15] мс и -3,7 [-6,33; -2,28] мс соответственно, причем для IO оно достигло уровня статистической значимости (p<0,0002).

Таким образом, снижение амплитуды пульсовых волн, зафиксированное в группе больных еще до лечения, вероятно, в большей степени связано с сопутствующими ССЗ, а не с онкологической патологией. Выявлено, что ДЭ сосудов статистически значимо усугубляется на фоне ПХТ.

Таблица 4. Параметры структурного и функционального состояния капилляров во всех исследуемых группах

Показатель	1	2	3	4	p
	группа контроля (n=25)	больные (n=25)		группа с ССЗ (n=15)	
		до курсов ПХТ	после курсов ПХТ		
Функциональное состояние					
ППК, % (норма 92,5±5,3%)	94,43 [84,88; 98,51]	92,52 [89,52; 96]	97,8 [92; 98,9]	97,2 [95,8; 99,9]	p ₁₋₂ <0,98; p ₁₋₃ <0,2 p ₁₋₄ <0,2; p ₂₋₄ <0,16 p ₃₋₄ <0,75; p* <0,09
ПКВ, % (норма 16,5±7,1%)	5,77 [4,23; 11,06]	4,1 [1,3; 9,97]	7,37 [3,8; 10,6]	8,95 [8,5; 9,5]	p ₁₋₂ <0,37; p ₁₋₃ <0,83 p ₁₋₄ <0,4; p ₂₋₄ <0,28 p ₃₋₄ <0,66; p* <0,82
ПКСрг, кап/мм ² (норма 59 мм/кап ²)	45 [38,17; 50,67]	46,77 [38,8; 48,98]	44,11 [35; 47,5]	45,1 [39,4; 49]	p ₁₋₂ <0,65; p ₁₋₃ <0,44 p ₁₋₄ <0,8; p ₂₋₄ <0,97 p ₃₋₄ <0,77; p* <0,02
Структурное состояние					
ПКСп, кап/мм ² (норма 53 мм/кап ²)	37,08 [36; 47,5]	43,23 [38,42; 46,18]	42,19 [29,8; 45,37]	40,6 [35,8; 44,3]	p ₁₋₂ <0,8; p ₁₋₃ <0,85 p ₁₋₄ <0,8; p ₂₋₄ <0,8 p ₃₋₄ <0,88; p* <0,01
ПКСво, кап/мм ² (норма 87 мм/кап ²)	46,67 [41,88; 63,33]	50,73 [47,55; 52,4]	44,67 [39,85; 49,23]	45,1 [40,9; 48,2]	p ₁₋₂ <0,72; p ₁₋₃ <0,65 p ₁₋₄ <0,7; p ₂₋₄ <0,38 p ₃₋₄ <0,99; p* <0,01

Результаты представлены как медиана [25-й процентиль; 75-й процентиль]. p – статистическая значимость оценена с применением критерия Манна–Уитни; p* – статистическая значимость внутригрупповых различий, оценена с применением критерия Вилкоксона (p<0,05). ППК – процент перфузируемых капилляров; ПКВ – процент капиллярного восстановления; ПКС – плотность капиллярной сети; ПКСво – плотность капиллярной сети после пробы с венозной окклюзией; ПКСрг – плотность капиллярной сети после пробы с реактивной гиперемией.

Оценка структурно-функционального состояния капилляров

В ходе исследования состояния МЦР на уровне капиллярного русла кожи пальца определялась дисфункция капилляров (снижение ПКВ, ПКСрг) во всех исследуемых группах, при этом в группе онкологических больных (табл. 4) она достоверно ухудшалась на фоне ПХТ (ПКСрг 46,77 [38,8; 48,98] кап/мм² и 44,11 [35; 47,5] кап/мм² соответственно; p<0,02). Выявлены и структурные изменения капиллярной сети в основной группе в виде разрежения ПКСп и ПКСво, которые достоверно усугублялись за время химиотерапевтического лечения (43,23 [38,42; 46,18] и 42,19 [29,8; 45,37] кап/мм²; 50,73 [47,55; 52,4] и 44,67 [39,85; 49,23] кап/мм² соответственно; p<0,01). Необходимо отметить, что достоверных различий между результатами здоровых добровольцев и группы с ССЗ не получено.

Обсуждение

В данном исследовании впервые проведена комплексная оценка влияния ПХТ на структурно-функциональное состояние эндотелия сосудов различного калибра, в том числе МЦР, с использованием двух инструментальных методов (ФПГ, КВК) у больных раком желудка. Стоит отметить, что у большинства этих пациентов выявлены сопутствующие ССЗ, в связи с чем был дополнительно проведен сравнительный анализ полученных данных с результатами группы пациентов с ССЗ и группы здоровых добровольцев. Основанием для использования мето-

дов ФПГ и КВК для оценки структурно-функциональных изменений сосудистого русла послужили результаты исследования Р. Bonetti и соавт., которые показали, что у больных ИБС степень выраженности ДЭ периферических сосудов достоверно сопоставима со степенью выраженности ДЭ коронарных артерий (контроль посредством коронарографии с ацетилхолиновой пробой) [17]. Показано, что значение Ю менее 1,35 обладает 80% чувствительностью и 85% специфичностью в отношении ДЭ коронарного русла. Данная неинвазивная методика с применением аппарата EndoPat 2000 запатентована и рекомендована к использованию Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США. Отечественным аналогом данного оборудования является аппарат Ангиоскан-01.

В ходе исследования установлено, что у онкологических пациентов еще до лечения химиотерапевтическими препаратами имеются изменения сосудов, характеризующиеся достоверным повышением жесткости крупных проводящих и резистентности мелких артерий, а также дисфункцией сосудистого эндотелия на всех уровнях. Принимая во внимание отсутствие достоверных различий по сравниваемым показателям между основной группой и группой с ССЗ до лечения, можно предположить, что значительный вклад в развитие структурно-функциональных изменений сосудистого русла на этом этапе вносят в основном ССЗ, а не само онкологическое заболевание. Указанные изменения сосудов значительно ухудшаются на фоне ПХТ. Это под-

тверждается достоверным увеличением индекса жесткости с 8,9 до 10,3 м/с ($p < 0,0001$), индекса отражения с 32,45 до 40,15% ($p < 0,0014$), индекса аугментации с 2,2 до 9,7% и достоверным снижением индекса окклюзии и сдвига фаз ($p < 0,0002$). В ходе исследования были выявлены и структурно-функциональные изменения капилляров, которые достоверно ухудшались на фоне ПХТ. Показано достоверное уменьшение показателей ПКСп с 43,23 до 42,19 кап/мм² ($p < 0,01$) и ПКСрг с 46,77 до 44,11 кап/мм² ($p < 0,02$).

ДЭ, ассоциированная с токсичностью ПХТ, проявляется угнетением вазорелаксационных эффектов, подавлением противовоспалительных и сосудистых репаративных функций, что может послужить триггером для инициирования и дальнейшего прогрессирования АГ и атеротромбоза. Сосуды МЦР также вовлечены в патогенез развития АГ, ИБС, ХСН [11]. В дополнение к прокоагулянтному действию злокачественной опухоли адгезивная активность тромбоцитов существенно увеличивается вследствие снижения биодоступности эндотелиального NO. В дальнейшем активируется спонтанное перекисное окисление липидов и снижается уровень антиоксидантной защиты, реализуется цитокиновый дисбаланс с увеличением концентрации маркеров повреждения эндотелия (фактор Виллебранда, количество циркулирующих эндотелиоцитов, фактор роста эндотелия сосудов) [18–21]. Хроническая ДЭ приводит к структурным изменениям сосудистой стенки. Неконтролируемая гиперактивация вазоконстрикторных и проагрегантных систем, факторов роста и пролиферации, противовоспалительных цитокинов способствует истощению защитных функций эндотелия, апоптозу эндотелиоцитов, кардиомиоцитов и гладкомышечных клеток. На тканевом уровне это обуславливает развитие гипертрофии и гиперплазии гладкомышечных клеток, дезорганизацию клеточных элементов, активацию синтеза компонентов внеклеточного матрикса в стенке сосуда, вследствие чего нарушается соотношение коллаген/эластин, утолщается медиа артерий [22–24]. Сходные явления возникают в результате развившейся кардиотоксичности на фоне прямого необратимого повреждающего воздействия ПХТ на структуру кардиомиоцитов, характеризующегося повышенной вакуолизацией, некроза-

ми, хаотичным расположением миофибрилл и клеточным апоптозом.

Помимо ДЭ на фоне ССЗ развиваются структурно-функциональные изменения микрососудов [25]. Так, у больных с ХСН ремоделирование сосудов МЦР отражалось в виде снижения ПКС, развития структурного разряжения капилляров, изменения капиллярной петли [26]. Ученые доказали, что структурные изменения капиллярного русла имеют прогностическую значимость в отношении развития неблагоприятных исходов ХСН, таких как ишемический инсульт, инфаркт миокарда и смерть от ССЗ [27].

В ходе данного исследования впервые были оценены изменения функции эндотелия, жесткости сосудистой стенки и состояния МЦР у больных раком желудка на фоне ПХТ. Показано, что у онкологических больных на фоне ПХТ значительно ухудшаются показатели структурно-функционального состояния сосудистой стенки, а также функция эндотелия на всех уровнях сосудистого русла.

С целью дальнейшей разработки данного направления и проведения крупных рандомизированных клинических исследований необходимы большая выборка пациентов, дальнейшее длительное наблюдение за больными, разработка детальных критериев сопутствующей кардиальной патологии.

Заключение

В будущем данное исследование может положить начало разработке индивидуальных программ профилактики как сердечно-сосудистой токсичности, так и раннего развития сердечно-сосудистых заболеваний в целом, раннего «сосудистого старения» для каждого онкологического больного.

Финансирование

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 19-315-90034.

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

Конфликт интересов авторами не заявлен.

Статья поступила 20.10.19

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012: Globocan 2012. International Journal of Cancer. 2015;136(5):E359–86. DOI: 10.1002/ijc.29210
2. Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V. Malignant neoplasms in Russia in 2017 (incidence and mortality). -М.: MNIOI them. P. A. Herzen-branch of FSBI 'NMITS radiology' MH of Russia;2018. - 250p. [Russian: Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). - М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. - 250с]. ISBN 978-5-85502-243-8
3. Ajani JA, Rodriguez W, Bodoky G, Moiseyenko V, Lichinitser M, Gorbunova V et al. Multicenter Phase III Comparison of Cisplatin/S-1

- With Cisplatin/Infusional Fluorouracil in Advanced Gastric or Gastroesophageal Adenocarcinoma Study: The FLAGS Trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2010;28(9):1547–53. DOI: 10.1200/JCO.2009.25.4706
4. Al-Batran S-E, Hartmann JT, Probst S, Schmalenberg H, Hollerbach S, Hofheinz R et al. Phase III Trial in Metastatic Gastroesophageal Adenocarcinoma with Fluorouracil, Leucovorin Plus Either Oxaliplatin or Cisplatin: A Study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *Journal of Clinical Oncology*. 2008;26(9):1435–42. DOI: 10.1200/JCO.2007.13.9378
5. Kang Y-K, Kang W-K, Shin D-B, Chen J, Xiong J, Wang J et al. Capecitabine/cisplatin versus 5-fluorouracil/cisplatin as first-line therapy in patients with advanced gastric cancer: a randomised phase III noninferiority trial. *Annals of Oncology*. 2009;20(4):666–73. DOI: 10.1093/annonc/mdn717
6. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, Aboyans V, Asteggiano R, Galderisi M et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2016;37(36):2768–801. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw211
7. Curigliano G, Cardinale D, Suter T, Plataniotis G, de Azambuja E, Sandri MT et al. Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology*. 2012;23(Suppl 7):vii155–166. DOI: 10.1093/annonc/mds293
8. 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
9. Dzau VJ, Antman EM, Black HR, Hayes DL, Manson JE, Plutzky J et al. The Cardiovascular Disease Continuum Validated: Clinical Evidence of Improved Patient Outcomes: Part I: Pathophysiology and Clinical Trial Evidence (Risk Factors Through Stable Coronary Artery Disease). *Circulation*. 2006;114(25):2850–70. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.655688
10. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *European Heart Journal*. 2006;27(21):2588–605. DOI: 10.1093/eurheartj/ehl254
11. Gates PE, Strain WD, Shore AC. Human endothelial function and microvascular ageing: Ageing microvessels. *Experimental Physiology*. 2009;94(3):311–6. DOI: 10.1113/expphysiol.2008.043349
12. Feihl F, Liaudet L, Waeber B, Levy BI. Hypertension: A Disease of the Microcirculation? *Hypertension*. 2006;48(6):1012–7. DOI: 10.1161/01.HYP.0000249510.20326.72
13. Brana I, Tabernero J. Cardiotoxicity. *Annals of Oncology*. 2010;21(Suppl 7):vii173–9. DOI: 10.1093/annonc/mdq295
14. Meinardi MT, Gietema JA, van Veldhuisen DJ, van der Graaf WTA, de Vries EGE, Sleijfer DT. Long-term chemotherapy-related cardiovascular morbidity. *Cancer Treatment Reviews*. 2000;26(6):429–47. DOI: 10.1053/ctrv.2000.0175
15. Soultati A, Mountzios G, Avgerinou C, Papaxoinis G, Pectasides D, Dimopoulos M-A et al. Endothelial vascular toxicity from chemotherapeutic agents: Preclinical evidence and clinical implications. *Cancer Treatment Reviews*. 2012;38(5):473–83. DOI: 10.1016/j.ctrv.2011.09.002
16. de Vos FYFL, Nuver J, Willemse PHB, van der Zee AGJ, Messerschmidt J, Burgerhof JGM et al. Long-term survivors of ovarian malignancies after cisplatin-based chemotherapy: cardiovascular risk factors and signs of vascular damage. *European Journal of Cancer*. 2004;40(5):696–700. DOI: 10.1016/j.ejca.2003.11.026
17. Bonetti PO, Pumper GM, Higano ST, Holmes DR, Kuvin JT, Lerman A. Noninvasive identification of patients with early coronary atherosclerosis by assessment of digital reactive hyperemia. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004;44(11):2137–41. DOI: 10.1016/j.jacc.2004.08.062
18. Cameron AC, Touyz RM, Lang NN. Vascular Complications of Cancer Chemotherapy. *Canadian Journal of Cardiology*. 2016;32(7):852–62. DOI: 10.1016/j.cjca.2015.12.023
19. Celermajer DS. Testing endothelial function using ultrasound. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. 1998;32(Suppl 3):S29–32. PMID: 9883744
20. Nathan C, Xie Q. Nitric oxide synthases: Roles, tolls, and controls. *Cell*. 1994;78(6):915–8. DOI: 10.1016/0092-8674(94)90266-6
21. Pak L.A., Manambaeva Z.A., Noso Y. Endothelial dysfunction in patients with rectal cancer and its impact on the hemostatic system and the risk of thrombotic complications. *Medicine (Almaty)*. 2016;5(167):35–40. [Russian: Пак Л.А., Манамбаева З.А., Носо Ё. Эндотелиальная дисфункция у больных раком прямой кишки и ее влияние на состояние системы гемостаза и риск тромботических осложнений. Медицина (Алматы). 2016;5(167):35–40]
22. Lévy BI. Microvascular Plasticity and Experimental Heart Failure. *Hypertension*. 2006;47(5):827–9. DOI: 10.1161/01.HYP.0000215283.53943.39
23. Lerman A, Zeiher AM. Endothelial Function: Cardiac Events. *Circulation*. 2005;111(3):363–8. DOI: 10.1161/01.CIR.0000153339.27064.14
24. Ferrara LA, Guida L, Ferrara F, De Luca G, Staiano L, Celentano A et al. Cardiac structure and function and arterial circulation in hypertensive patients with and without metabolic syndrome. *Journal of Human Hypertension*. 2007;21(9):729–35. DOI: 10.1038/sj.jhh.1002222
25. Matsuzawa Y, Sugiyama S, Sugamura K, Nozaki T, Ohba K, Konishi M et al. Digital Assessment of Endothelial Function and Ischemic Heart Disease in Women. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;55(16):1688–96. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.10.073
26. Dubiel M, Królczyk J, Gąsowski J, Grodzicki T. Skin microcirculation and echocardiographic and biochemical indices of left ventricular dysfunction in non-diabetic patients with heart failure. *Cardiology Journal*. 2011;18(3):270–6. PMID: 21660916
27. Lockhart CJ, Hamilton PK, Quinn CE, McVeigh GE. End-organ dysfunction and cardiovascular outcomes: the role of the microcirculation. *Clinical Science*. 2009;116(3):175–90. DOI: 10.1042/CS20080069

Суспицына И. Н., Сукманова И. А.

Краевое ГБУЗ «Алтайский краевой кардиологический диспансер»,
ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Барнаул, Россия

Синдром такоцубо. Клинико-патогенетические аспекты. Основы диагностики и лечения

В обзорной статье представлены современные данные по проблеме синдрома такоцубо; авторами затронуты основные вопросы эпидемиологии, клинической картины, общие патофизиологические механизмы развития заболевания. Рассмотрены вопросы диагностики, основные принципы терапии, а также возможные осложнения и исходы. Представлен диагностический алгоритм, а также обновленные международные диагностические критерии синдрома такоцубо InterTak согласно экспертному документу Европейского общества кардиологов, опубликованному в 2018 году.

Ключевые слова Синдром такоцубо; диагностические критерии InterTak

Для цитирования Suspitsyna I. N., Sukmanova I. A. Takotsubo syndrome. Clinical and pathogenetic aspects. Basics of diagnosis and treatment. Kardiologiia. 2020;60(2):96–103. [Russian: Суспицына И. Н., Сукманова И. А. Синдром такоцубо. Клинико-патогенетические аспекты. Основы диагностики и лечения. Кардиология. 2020;60(2):96–103]

Автор для переписки Суспицына Ирина Николаевна. E-mail: jeivan@yandex.ru

Синдром такоцубо (дословный перевод с японского – ловушка для осьминога) до недавнего времени оставался недостаточно изученной и редко диагностируемой нозологией [1–5]. В основе его развития лежит остро развившаяся преходящая дисфункция левого желудочка (ЛЖ), как правило, с баллоноподобным расширением верхушки и/или среднего отдела ЛЖ [1, 4, 5]. Долгое время синдром такоцубо рассматривался, как достаточно доброкачественное состояние, однако когда были получены сведения о высоком риске неблагоприятных осложнений и даже возможности летального исхода у пациентов с синдромом такоцубо, отношение к заболеванию изменилось [1, 2]. В 2018 году был опубликован «Международный экспертный документ Европейского общества кардиологов», посвященный синдрому такоцубо, в котором представлены обновленные сведения об эпидемиологии, клинических характеристиках, диагностических, патофизиологических критериях, а также рекомендации по ведению пациентов с данной нозологией и сведения о возможных исходах [1, 2].

Исторические сведения

Первые сведения о синдроме такоцубо появились в начале 1990-х годов в Японии, когда были описаны клинические случаи пациентов с типичным для острого коронарного синдрома (ОКС) ангинозным статусом, изменениями на электрокардиограмме (ЭКГ), характерными для инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST на ЭКГ (ИМпST), но без обструктивного поражения коронарного русла по данным ангиографии. При этом отмечались изменения морфологии ЛЖ по данным эхокардиографии (ЭхоКГ) (чаще «баллоноподобные» расширения верхушки и/или средних отделов ЛЖ), при-

чем данные изменения проходили, как правило, через несколько недель [1].

Учитывая данные о более частом выявлении синдрома такоцубо в Японии, первоначально учеными было высказано предположение о более частой встречаемости данной патологии среди лиц азиатской расы. Однако данное предположение оказалось ошибочным; в дальнейшем западными учеными все чаще описывались аналогичные случаи, что позволило синдрому такоцубо получить общемировое признание [1, 2]. Тем не менее и до настоящего времени существует проблема отсутствия достаточно большой, комплексной базы знаний о самой патологии, а также четких рекомендаций по ведению пациентов с синдромом такоцубо.

Эпидемиология

Распространенность синдрома такоцубо в настоящее время составляет 1–3% от общего числа пациентов и 5–6% среди женщин, которые госпитализируются с подозрением на ИМ [6, 7]. Большая часть больных с синдромом такоцубо – это женщины старше 50 лет (средний возраст 67–70 лет), причем женщины старше 55 лет имеют риск развития заболевания в 5 раз больше, чем женщины моложе 55 лет, и в 10 раз больше, чем мужчины [1, 8–11]. Стоит отметить, что с ростом осведомленности врачей о данной патологии, у мужчин в последние годы синдром такоцубо также стал диагностироваться чаще (причем у лиц мужского пола провоцирующим фактором зачастую являются физические триггеры в виде различных заболеваний либо оперативных вмешательств) [1, 12]. В научной литературе также были описаны случаи заболевания у детей, самый младший из них – недоношенный новорожденный ребенок, рожденный на 28-й неделе беременности [1, 13, 14].

Клиническая картина

Клинические проявления синдрома такоцубо сходны с таковыми для любой формы ОКС – боль в груди, одышка, эпизоды синкопе, учащенное сердцебиение, ухудшение параметров гемодинамики вплоть до развития острой сердечной недостаточности (ОСН) различной степени тяжести и остановки сердца [1, 4].

Диагностические критерии

Учитывая сходство клинической картины и данных дополнительных методов обследования синдрома такоцубо с ОКС, постановка правильного клинического диагноза сопряжена с определенными сложностями. Золотым стандартом диагностики заболевания в настоящее время является коронароангиография (КАГ) с вентрикулографией ЛЖ. Различными группами ученых предлагались диагностические критерии синдрома такоцубо: критерии Майо, Гетеборга, Джона Хопкинса, критерии Общества специалистов по сердечной недостаточности, Европейского общества кардиологов [1, 4, 15–18]. В экспертном документе по синдрому такоцубо были представлены новые международные диагностические критерии заболевания InterTAK (табл.1 [1]). Наиболее существенные отличия новых критериев диагностики: выделение феохромоцитомы как специфического триггера синдрома такоцубо, возможность наличия сопутствующей ишемической болезни сердца у пациентов с синдромом такоцубо (которая может быть у 10–29% лиц), в связи с чем наличие обструктивного поражения коронарных артерий может служить причиной ошибочного выставления диагноза истинного ОКС и исключения возможности синдрома такоцубо [1, 7, 15, 18].

Патофизиологические механизмы развития

Точные механизмы, которые лежат в основе развития синдрома такоцубо, не установлены, однако учеными были выдвинуты ряд теорий и предрасполагающих факторов к развитию заболевания. Это прежде всего влияние катехоламинов, которые могут продуцироваться в избыточном количестве у определенных групп лиц и оказывать токсическое влияние на кардиомиоциты [1, 16, 19–21]. Большое внимание учеными уделяется спазму коронарных артерий, наличию эндотелиальной дисфункции, оксидативному стрессу, а также нарушениям микроциркуляторного русла как факторам, способствующим развитию синдрома такоцубо [22–26]. В итоге в настоящее время данные свидетельствуют о роли внезапного, избыточного выделения катехоламинов в сочетании с повышенной чувствительностью кардиомиоцитов, микроциркуляторного русла сердечной мышцы к катехоламинам с развитием длительной, но обратимой дисфункции ЛЖ [1].

Таблица 1. Международные диагностические критерии синдрома такоцубо* (InterTAK Diagnostic Criteria)

1. Преходящие признаки дисфункции ЛЖ (гипокинезия, акинезия или дискинезия), проявляющиеся как апикальное баллонирование или нарушения движения стенок (среднежелудочковые, базальные или фокальные). Возможно вовлечение правого желудочка. Возможны все типы нарушений движений стенок одновременно. Региональное нарушение движения стенок обычно выходит за пределы кровоснабжения одной коронарной артерии, реже находится в пределах одной коронарной артерии (фокальный синдром такоцубо).
2. Предшествующий эмоциональный, физический или комбинированный триггер (однако это не обязательно).
3. Неврологические нарушения (субарахноидальное кровоизлияние, ишемический инсульт /транзиторная ишемическая атака или судороги) и феохромоцитомы могут быть триггерами.
4. Вновь развившиеся изменения ЭКГ (элевация сегмента ST, депрессия сегмента ST, инверсия зубца Т и удлинение QTc); в редких случаях – отсутствие изменений на ЭКГ.
5. Уровни кардиоспецифических маркеров (тропонин и креатинкиназа) умеренно повышены; типично существенное повышение уровня мозгового натрийуретического пептида.
6. Обструктивное поражение коронарного русла не исключает синдром такоцубо.
7. Отсутствие признаков инфекционного миокардита (для исключения миокардита необходимо МРТ сердца).
8. Заболевают преимущественно женщины в постменопаузе.

* – переведено из Ghadri JR et al. EurHeart J. (2018) [1].
QTc – скорректированный интервал QT.

На протяжении жизни все люди сталкиваются с теми или иными выраженными эмоциональными или физическими триггерами, однако лишь малая часть лиц подвержена риску развития синдрома такоцубо. Согласованный документ Европейского общества кардиологов представляет основные факторы риска, которые способствуют повышенной восприимчивости определенных людей к развитию синдрома такоцубо [1]:

1. Гормональные нарушения в виде снижения уровня эстрогенов (что является особенно характерным для женщин в постменопаузе).
2. Генетические факторы, наследственность.
3. Психические и неврологические расстройства: тревожно-депрессивные расстройства, а также определенные черты личности, которые были ассоциированы с повышенным сердечно-сосудистым риском (тип личности D, большая частота отрицательных эмоций) [27–29].

Роль триггеров в развитии синдрома такоцубо

Предшествующее значимое стрессовое событие является характерной чертой синдрома такоцубо, причем для мужчин более характерно наличие физического фактора, тогда как для женщин – эмоционального [8, 30]. Помимо классического психоэмоционального

стресса (болезнь, смерть близкого человека, конфликт в семье, потеря работы, судебное разбирательство, стихийные бедствия и др.) или физического фактора, триггерами могут выступать стресс от проведения медикаментозной процедуры, острая дыхательная недостаточность (обострение бронхиальной астмы, хронической обструктивной болезни легких, пневмоторакс), тиреотоксикоз, панкреатит, холецистит, сепсис, наличие злокачественных опухолей и проводимая по этому поводу химиотерапия, лучевая терапия, беременность, состояние после операции кесарева сечения, прием симпатомиметиков, длительный авиационный шум и др. (рис. 1) [1, 30–38].

Типы синдрома такоцубо

На сегодняшний день выделены 4 основных типа синдрома такоцубо. Первый – это типичная апикулярная форма, которая встречается наиболее часто, при ЭхоКГ наблюдается циркулярное баллонирование верхушечных сегментов ЛЖ и гиперкинез базальных сегментов. Реже встречаются менее типичные формы синдрома такоцубо – среднежелудочковый (гипокинез средних сегментов ЛЖ, гиперкинез базальных и апикулярных сегментов), базальная (гипокинез базальных сегментов и гиперкинез верхушечных сегментов ЛЖ), фокальная (локальное нарушение сократимости с признаками баллонирования) [1, 5]. Нетипичные формы синдрома такоцубо более характерны для лиц молодого возраста, с сопутствующими неврологическими расстройствами. Вовлечение в патологический процесс правого желудочка (ПЖ) может присутствовать у трети пациентов и будет являться прогностически более неблагоприятным критерием [1, 5, 39].

Диагностика синдрома такоцубо

Для большей части пациентов с синдромом такоцубо характерны вновь возникшие изменения на ЭКГ. Согласно регистру InterTAK элевация сегмента ST была выявлена у 44% лиц с подтвержденным синдромом такоцубо, депрессия сегмента ST – у 8%, инверсия зубца Т – у 41%, блокада левой ножки пучка Гиса – у 5% пациентов [8]. В целом изменения на ЭКГ у пациентов с синдромом такоцубо аналогичны характерным для лиц с ОКС и напоминают «динамику» инфаркта миокарда [40, 41]. Чаще всего у пациентов с синдромом такоцубо изменения на ЭКГ по локализации совпадают с изменениями, характерными для больных ИМпST передней локализации [2]. При этом инверсия зубца Т при синдроме такоцубо более выражена, чем у лиц с ОКС; она может сохраняться длительное время (до нескольких месяцев) после выздоровления [2, 41]. Удлинение интервала QT, зачастую наблюдаемое у пациентов с синдромом тако-

Рисунок 1. Основные триггеры синдрома такоцубо, адаптировано из Schlossbauer et al. 7, 2016 [38]



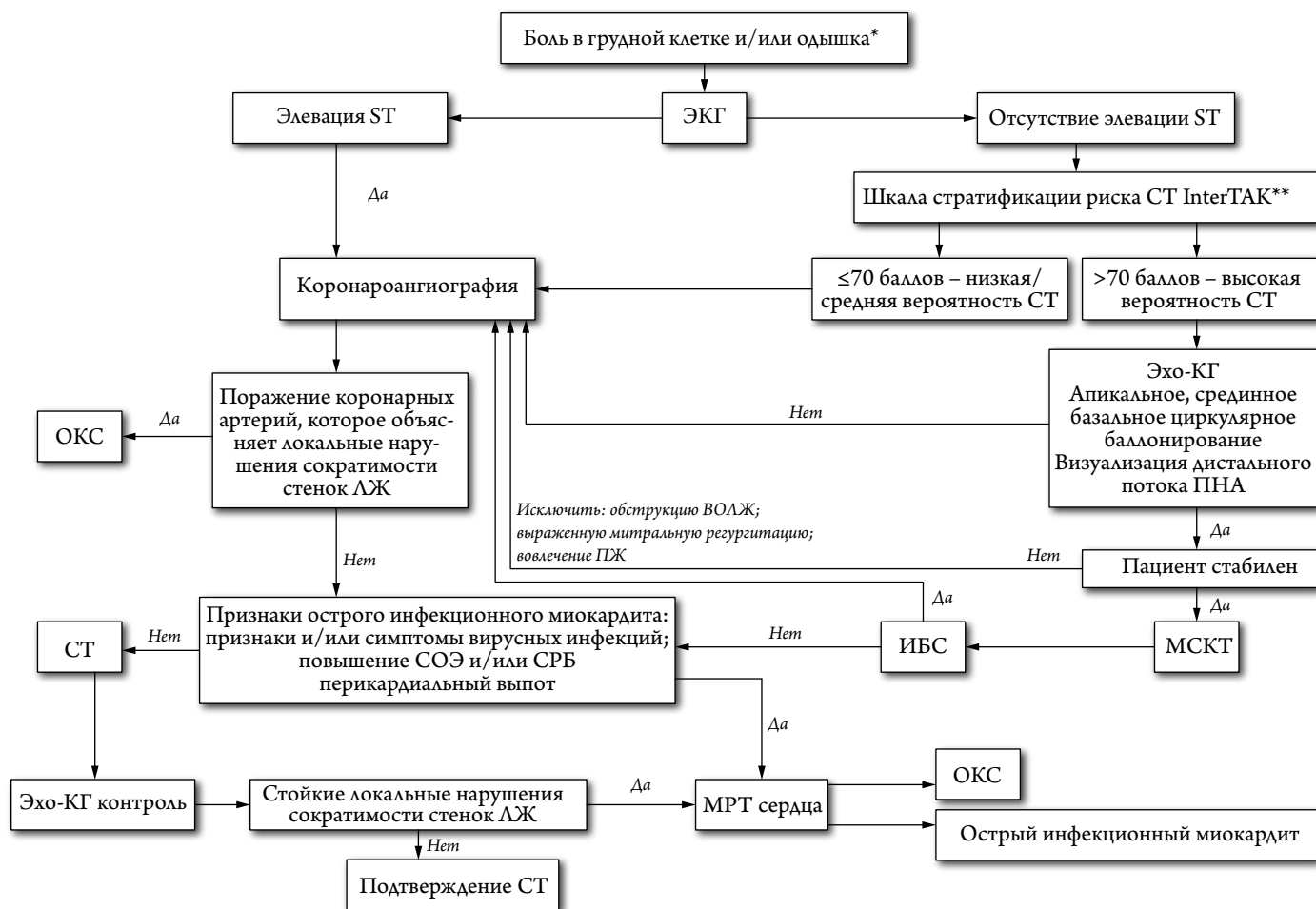
ТИА – транзиторная ишемическая атака; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии; МКБ – мочекаменная болезнь.

Таблица 2. Шкала стратификации риска синдрома такоцубо InterTAK*

Женский пол	25 баллов
Эмоциональный стресс	24 балла
Физический стресс	13 баллов
Отсутствие депрессии ST на ЭКГ (кроме отведения AVR)	12 баллов
Психические нарушения	11 баллов
Неврологические нарушения	9 баллов
Удлинение QT	6 баллов

* – адаптировано из Ghadri JR et al. EurHeartJ. (2018) [2].

Рисунок 2. Диагностический алгоритм синдрома такоцубо, адаптировано из Ghadri JR et al. EurHeartJ, 2018 [2]



* – применимо для пациентов, которые обращаются в отделение неотложной помощи с жалобами на боль в грудной клетке или одышку; ** – в шкалу стратификации риска InterTAK (табл. 2) не включались пациенты с синдромом такоцубо на фоне феохромоцитомы, для которых более характерна атипичная клиника заболевания. ИБС – ишемическая болезнь сердца; МРТ – магнитно-резонансная томография; МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография (коронарных артерий); ОКС – острый коронарный синдром; ПЖ – правый желудочек; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; СРБ – С-реактивный белок; СТ – синдром такоцубо.

цубо, является неблагоприятным прогностическим признаком и может служить субстратом для развития жизнеугрожающих желудочковых нарушений ритма (в т.ч. двунаправленной желудочковой тахикардии – «torsade de pointes») [2]. В то же время формирование рубцовых изменений на ЭКГ (патологический зубец Q, слабая прогрессия зубца R в грудных отведениях) менее характерно для ЭКГ лиц с синдромом такоцубо и чаще встречается у пациентов с ИМ [2].

Комитетом экспертов Европейского общества кардиологов был предложен алгоритм диагностики (рис. 2), который предполагает использование шкалы стратификации риска InterTAK (табл. 2) в случае наличия жалоб на боли ангинозного характера и/или одышку у лиц без подъема сегмента ST по ЭКГ (и проведение КАГ в случае наличия элевации ST). Согласно полученным баллам, после использования диагностической шкалы определяется степень вероятности синдрома такоцубо. Прогностическими значимыми клиническими критериями являются: женский пол, наличие предше-

ствующего эмоционального или физического триггера, отсутствие депрессии сегмента ST, наличие психических или неврологических расстройств, удлинение интервала QT. Наличие каждого из данных критериев определяет сумму полученных баллов согласно шкале с максимальным количеством в 100 баллов [42]. Таким образом, пациенты с итоговым значением в 30 баллов имеют прогнозируемую вероятность развития синдрома такоцубо <1%, лица с 50 баллами – 18%, а пациенты, у которых более 70 баллов – более 90%. В дальнейшем, в зависимости от результатов дополнительных методов обследования (выявление типичных для синдрома такоцубо изменений локальной сократимости стенок ЛЖ по данным ЭхоКГ) состояния пациента проводится дальнейший диагностический поиск с применением КАГ, мультиспиральной компьютерной томографии коронарных артерий, исключается наличие инфекционного миокардита, а затем в зависимости от полученных результатов обследования выставляется клинический диагноз [2].

Маркеры некроза миокарда

Значимую роль в дифференциальной диагностике играет повышение маркеров некроза миокарда (в частности, высокочувствительного тропонина) – они повышаются у пациентов с синдромом такоцубо умеренно, менее выражено по сравнению с лицами с ОКС [2, 8]. При этом у пациентов с синдромом такоцубо значительно повышается уровень натрийуретического пептида, достигая максимума через 24–48 ч после появления первых симптомов заболевания с возвращением к нормальному уровню через несколько месяцев после индексного события [2, 43]. Если рассматривать другие биомаркеры у пациентов с синдромом такоцубо, то уровень интерлейкина-6 у них несколько меньше по сравнению с больными с ОКС, тогда как уровень интерлейкина-7 – более высокий [2, 44].

Инструментальные методы диагностики у пациентов с синдромом такоцубо

Эхокардиография является достаточно точным методом, с помощью которого можно выявить характерные для пациентов с синдромом такоцубо типы патологических изменений: апикальная форма с циркулярным баллонированием всей верхушки ЛЖ, гипо- (дис) кинезия средних отделов ЛЖ, передней стенки ЛЖ, межжелудочковой перегородки (МЖП); базальная форма (чаще у лиц с феохромоцитомой, субарахноидальным кровоизлиянием, дилатация ПЖ, гипокинез свободной стенки и верхушки ПЖ) [2, 45–47].

Несмотря на возможности клинической и неинвазивной диагностики, окончательный диагноз должен быть определен по результатам КАГ и вентрикулографии [2]. У пациентов, которым по тем или иным причинам не могла быть проведена КАГ, возможно применение компьютерной томографии (ангиографии) сердца с контрастированием. С целью выявления поражения ПЖ возможно использование магнитно-резонансной томографии сердца – метод обладает большей диагностической ценностью по сравнению с ЭхоКГ при данном типе синдрома такоцубо [2]. Определенную диагностическую ценность также имеют эмиссионная компьютерная томография, перфузионная скintiграфия (хотя полученные исследователями данные по результатам скintiграфии носят противоречивый характер) [23].

Осложнения, исходы

Несмотря на то, что синдром такоцубо считается достаточно доброкачественным заболеванием, частота развития ОНЧ различной степени тяжести, а также летального исхода у лиц с данной нозологией зачастую сопоставимы с таковой у пациентов с ОКС [2, 8, 48, 49].

Патологические изменения при синдроме такоцубо обратимы, тем не менее электрическая нестабильность миокарда формирует определенный риск неблагоприятных исходов, поэтому пациенты в обязательном порядке должны находиться под мониторным наблюдением с проведением стратификации по риску неблагоприятных событий [1, 2, 8]. На сегодняшний день существуют следующие прогностически неблагоприятные факторы риска у пациентов с синдромом такоцубо: наличие физического триггера, острые неврологические или психические заболевания, повышение уровня тропонина более чем в 10 раз по сравнению с референсными значениями, снижение фракции выброса (ФВ) ЛЖ менее 45%, возраст старше 75 лет, развитие ОНЧ, тахикардия, гипотония, вовлечение ПЖ [2, 50, 51]. Кроме того, по некоторым данным, мужчины имеют более высокий риск неблагоприятного исхода [2, 8, 52].

Основные неблагоприятные события, согласно данным исследователей, при синдроме такоцубо – летальный исход, формирование ОНЧ различной степени тяжести, развитие жизнеугрожающих нарушений ритма и проводимости (в том числе желудочковых аритмий типа *torsade de pointes*, частота развития которых у лиц с синдромом такоцубо достигает 8,6%), формирование тромбоза ЛЖ, разрыв межжелудочковой перегородки и свободной стенки ЛЖ [8, 53–55]. На сегодняшний день смертность лиц с синдромом такоцубо находится на уровне 5,6% (частота основных сердечно-сосудистых событий 9,9%) в год. Пациенты после перенесенного заболевания имеют риск повторного развития синдрома такоцубо примерно в 5% случаях [2].

Тактика ведения пациентов с синдромом такоцубо

В настоящее время нет рандомизированных клинических исследований пациентов с синдромом такоцубо, поэтому все рекомендации по ведению больных с данной патологией имеют класс доказательности С и основаны на клиническом опыте врачей и мнении экспертов [2]. На догоспитальном этапе и начальном стационарном этапе ведения пациенты с подозрением на синдром такоцубо должны получить точно такой же объем медицинской помощи, как и лица с ОКС, включая антиагрегантную и антикоагулянтную терапию в положенных дозировках, интенсивную терапию ОНЧ при необходимости, мониторный контроль параметров гемодинамики с обязательным проведением КАГ и вентрикулографии с измерением давления в ЛЖ, а также ЭхоКГ с доплером [2, 56].

Из медикаментозной терапии будет оправдано назначение β -адреноблокаторов (при отсутствии противопоказаний к их назначению), иАПФ/сартанов

с целью восстановления функции ЛЖ, диуретики и нитраты при наличии показаний (развитие ОСН) [2]. Отдельным вопросом в настоящее время остается проблема назначения антикоагулянтной терапии, учитывая высокую вероятность тромбообразования в полости ЛЖ, однако вопрос о таком назначении должен решаться в индивидуальном порядке. Что касается терапии после выписки из стационара, то прием иАПФ/сартанов будет способствовать улучшению показателей выживаемости пациентов с синдромом такоубо в течение года после индексного события, тогда как польза от назначения β -адреноблокаторов в настоящее время не доказана. Статины и ацетилсалициловая кислота показаны при наличии у пациента атеросклероза коронарных артерий [2].

Пример клинического случая синдрома такоубо у женщины после автомобильной аварии

Женщина, 63 года, была доставлена с подозрением на ИМпСТ. Из анамнеза заболевания известно, что после перенесенной автомобильной аварии (без телесных повреждений) пациентка стала отмечать боли давящего характера за грудиной, одышку. После записи ЭКГ был заподозрен ИМпСТ. Ишемического анамнеза ранее не было, на протяжении четырех лет получала терапию в связи с артериальной гипертензией. По данным ЭКГ при поступлении – ритм синусовый с частотой сердечных сокращений 95 в минуту. Выраженные нарушения процессов реполяризации ЛЖ по типу «динамики» переднего ИМ. При поступлении в стационар проведена КАГ – патологических изменений в коронарных артериях не выявлено. Маркеры некроза миокарда с умеренным повышением уровня – высокочувствительный тропонин I 1,3–0,840 нг/мл (норма до 0,02 нг/мл), уровень N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) значительно повышен – 4696 пг/мл. ЭхоКГ при поступлении показало снижение ФВ ЛЖ до 43%, гипокинез верхушки, МЖП и передней стенки ЛЖ в средних сегментах. Динамика ЭхоКГ через восемь дней выявила повышение ФВ ЛЖ до 56%, тем не менее сохранялся гипокинез МЖП и передней стенки ЛЖ. Через 14 дней ЭхоКГ показала полное восстановление сократительной способности ЛЖ с уровнем ФВ ЛЖ 66%, зон гипокинеза выявлено не было. На основании клинической картины, анамнеза заболевания, данных лабораторных и инструментальных методов диагностики (ЭКГ, ЭхоКГ в динамике, отсутствие обструктивного поражения коронарных артерий по данным КАГ, повышение уровня маркеров некроза миокарда, NT-proBNP) с использованием международных диагностических критериев InterTak выставлен диагноз синдрома такоубо.

Триграмм

торасемид

Три доказанных преимущества торасемида

Снижает сердечно-сосудистую смертность¹ ☒

Замедляет развитие фиброза миокарда и сосудов² ☒

Снижает риск гипокалемии, метаболически нейтрален^{1,2} ☒



1
РАЗ В СУТКИ

В новой упаковке!

1 - Cosin J., Diez J. and TORIC investigators. Torasemide in chronic heart failure: results of the TORIC study // Eur. J. Heart Fail. – 2002. – 4(4). – 507-13.

2 - Lopez B. Effects of loop diuretics on myocardial fibrosis and collagen type I turnover in chronic heart failure. Journal of the American College of Cardiology Vol. 43, No/ 11, 2004;2028-35

Заключение

Таким образом, синдром такоцубо на сегодняшний день является заболеванием со множеством неизученных механизмов, затрагивающим как сердечно-сосудистую систему, так и другие органы и системы, потенциально способным вызывать неблагоприятные исходы. Комплексное, детальное изучение проблемы синдрома такоцубо является актуальным вопросом современной

кардиологии и будет способствовать совершенствованию лечебно-диагностического процесса, оптимизации медикаментозной терапии, а также снижению уровня неблагоприятных осложнений.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 18.03.19

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Ghadri J-R, Wittstein IS, Prasad A, Sharkey S, Dote K, Akashi YJ et al. International Expert Consensus Document on Takotsubo Syndrome (Part I): Clinical Characteristics, Diagnostic Criteria, and Pathophysiology. *European Heart Journal*. 2018;39(22):2032–46. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy076
- Ghadri J-R, Wittstein IS, Prasad A, Sharkey S, Dote K, Akashi YJ et al. International Expert Consensus Document on Takotsubo Syndrome (Part II): Diagnostic Workup, Outcome, and Management. *European Heart Journal*. 2018;39(22):2047–62. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy077
- Lüscher TF. Takotsubo syndrome: the Cinderella compared with common acute coronary syndromes. *European Heart Journal*. 2018;39(22):2017–20. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy312
- Lyon AR, Bossone E, Schneider B, Sechtem U, Citro R, Underwood SR et al. Current state of knowledge on Takotsubo syndrome: a Position Statement from the Taskforce on Takotsubo syndrome of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology: Current state of knowledge on Takotsubo syndrome. *European Journal of Heart Failure*. 2016;18(1):8–27. DOI: 10.1002/ehf.424
- Shilova A.S., Shmotkina A.O., Yafarova A.A., Gilyarov M.Yu. Tako-tsubo syndrome: Contemporary Views on the Pathogenesis, Prevalence and Prognosis. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2018;14(4):598–604. [Russian: Шиловой А. С., Шмоткина А. О., Яфарова А. А., Гиляров М. Ю. Синдром такоцубо: современные представления о патогенезе, распространенности и прогнозе. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2018;14(4):598–604]. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-4-598-604
- Prasad A, Dargas G, Srinivasan M, Yu J, Gersh BJ, Mehran R et al. Incidence and angiographic characteristics of patients with apical ballooning syndrome (takotsubo/stress cardiomyopathy) in the HORIZONS-AMI trial: An analysis from a multicenter, international study of ST-elevation myocardial infarction. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. 2014;83(3):343–8. DOI: 10.1002/ccd.23441
- Redfors B, Vedad R, Angerås O, Råmunddal T, Petursson P, Haraldsson I et al. Mortality in takotsubo syndrome is similar to mortality in myocardial infarction — A report from the SWEDEHEART registry. *International Journal of Cardiology*. 2015;185:282–9. DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.03.162
- Templin C, Ghadri JR, Diekmann J, Napp LC, Bataiosu DR, Jaguszewski M et al. Clinical features and outcomes of Takotsubo (stress) cardiomyopathy. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(10):929–38. DOI: 10.1056/NEJMoa1406761
- Schneider B, Athanasiadis A, Stöllerberger C, Pistner W, Schwab J, Gottwald U et al. Gender differences in the manifestation of takotsubo cardiomyopathy. *International Journal of Cardiology*. 2013;166(3):584–8. DOI: 10.1016/j.ijcard.2011.11.027
- Roshanzamir S, Showkathali R. Takotsubo Cardiomyopathy A Short Review. *Current Cardiology Reviews*. 2013;9(3):191–6. DOI: 10.2174/1573403X11309030003
- Deshmukh A, Kumar G, Pant S, Rihal C, Murugiah K, Mehta JL. Prevalence of Takotsubo cardiomyopathy in the United States. *American Heart Journal*. 2012;164(1): 66–71. e1. DOI: 10.1016/j.ahj.2012.03.020
- Aizawa K, Suzuki T. Takotsubo Cardiomyopathy: Japanese perspective. *Heart Failure Clinics*. 2013;9(2):243–7. DOI: 10.1016/j.hfc.2012.12.001
- Berton E, Vitali-Serdoz L, Vallon P, Maschio M, Gortani G, Benettoni A. Young girl with apical ballooning heart syndrome. *International Journal of Cardiology*. 2012; 161(1): e4–6. DOI: 10.1016/j.ijcard.2012.03.012
- Otilio JK, Harris JK, Tuuri R. A 6-Year-Old Girl with Undiagnosed Hemophagocytic Lymphohistiocytosis and Takotsubo Cardiomyopathy: A Case Report and Review of the Literature. *Pediatric Emergency Care*. 2014;30(8):561–5. DOI: 10.1097/PEC.0000000000000189
- Schultz T, Shao Y, Redfors B, Bergmann Sverrisdóttir Y, Råmunddal T, Albertsson P et al. Stress-Induced Cardiomyopathy in Sweden: Evidence for Different Ethnic Predisposition and Altered Cardio-Circulatory Status. *Cardiology*. 2012;122(3):180–6. DOI: 10.1159/000338814
- Wittstein IS. Stress Cardiomyopathy: A Syndrome of Catecholamine-Mediated Myocardial Stunning? *Cellular and Molecular Neurobiology*. 2012;32(5):847–57. DOI: 10.1007/s10571-012-9804-8
- Parodi G, Citro R, Bellandi B, Provenza G, Marrani M, Bossone E. Revised clinical diagnostic criteria for Tako-tsubo syndrome: The Takotsubo Italian Network proposal. *International Journal of Cardiology*. 2014;172(1):282–3. DOI: 10.1016/j.ijcard.2013.12.239
- Madias JE. Why the current diagnostic criteria of Takotsubo syndrome are outmoded: A proposal for new criteria. *International Journal of Cardiology*. 2014;174(3):468–70. DOI: 10.1016/j.ijcard.2014.04.241
- Giavarini A, Chedid A, Bobrie G, Plouin P-F, Hagège A, Amar L. Acute catecholamine cardiomyopathy in patients with pheochromocytoma or functional paraganglioma. *Heart*. 2013;99(19):1438–44. DOI: 10.1136/heartjnl-2013-304073
- Finsterer J, Wahbi K. CNS disease triggering Takotsubo stress cardiomyopathy. *International Journal of Cardiology*. 2014;177(2):322–9. DOI: 10.1016/j.ijcard.2014.08.101
- Suzuki H, Matsumoto Y, Kaneta T, Sugimura K, Takahashi J, Fukumoto Y et al. Evidence for Brain Activation in Patients with Takotsubo Cardiomyopathy. *Circulation Journal*. 2014; 78: 256–8. DOI: 10.1253/circ.CJ-13-1276
- Zhang Z, Jin S, Teng X, Duan X, Chen Y, Wu Y. Hydrogen sulfide attenuates cardiac injury in takotsubo cardiomyopathy by alleviating oxidative stress. *Nitric Oxide*. 2017; 67:10–25. DOI: 10.1016/j.niox.2017.04.010
- Ghadri JR, Dougoud S, Maier W, Kaufmann PA, Gaemperli O, Prasad A et al. A PET/CT-follow-up imaging study to differentiate takotsubo cardiomyopathy from acute myocardial infarction. *The International Journal of Cardiovascular Imaging*. 2014;30(1):207–9. DOI: 10.1007/s10554-013-0311-x
- Cuisset T, Quilici J, Pankert M, Fourcade L, Poyet R, Lambert M et al. Usefulness of Index of Microcirculatory Resistance to detect microvascular dysfunction as a potential mechanism of stress-induced cardiomyopathy (Takotsubo syndrome). *International*

- tional Journal of Cardiology. 2011;153(3): e51–3. DOI: 10.1016/j.ijcard.2011.02.028
25. Galiuto L, De Caterina AR, Porfida A, Paraggio L, Bar-chetta S, Locorotondo G et al. Reversible coronary microvas-cular dysfunction: a common pathogenetic mechanism in Api-cal Ballooning or Takotsubo Syndrome. *European Heart Journal*. 2010;31(11):1319–27. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq039
26. Uchida Y, Egami H, Uchida Y, Sakurai T, Kanai M, Shirai S et al. Possible Participation of Endothelial Cell Apoptosis of Cor-onary Microvessels in the Genesis of Takotsubo Cardiomyopathy. *Clinical Cardiology*. 2010;33(6):371–7. DOI: 10.1002/clc.20777
27. Blanc C, Zeller M, Cottin Y, Daubail B, Vialatte A-L, Gir-oud M et al. Takotsubo Cardiomyopathy Following Acute Cere-bral Events. *European Neurology*. 2015;74(3–4):163–8. DOI: 10.1159/000440717
28. Summers MR, Lennon RJ, Prasad A. Pre-Morbid Psychiat-ric and Cardiovascular Diseases in Apical Ballooning Syndrome (Tako-Tsubo/Stress-Induced Cardiomyopathy): potential pre-disposing factors? *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;55(7):700–1. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.10.031
29. Delmas C, Lairez O, Mulin E, Delmas T, Boudou N, Dumon-teil N et al. Anxiodepressive Disorders and Chronic Psychological Stress Are Associated with Tako-Tsubo Cardiomyopathy. *Circula-tion Journal*. 2013;77(1):175–80. DOI: 10.1253/circj.CJ-12-0759
30. Sharkey SW, Windenburg DC, Lesser JR, Maron MS, Haus-er RG, Lesser JN et al. Natural History and Expansive Clinical Pro-file of Stress (Tako-Tsubo) Cardiomyopathy. *Journal of the Amer-ican College of Cardiology*. 2010;55(4):333–41. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.08.057
31. Chan C, Elliott J, Troughton R, Frampton C, Smyth D, Crozier I et al. Acute Myocardial Infarction and Stress Cardio-myopathy following the Christchurch Earthquakes. *PLoS ONE*. 2013;8(7):e68504. DOI: 10.1371/journal.pone.0068504
32. Lousinha A, Gilkeson R, Bezerra H. Left ventricular out-flow tract obstruction and Takotsubo syndrome. *Revista Por-tuguesa de Cardiologia*. 2012;31(1):49–51. DOI: 10.1016/j.repc.2011.09.021
33. Kotsiou OS, Douras A, Makris D, Mpaka N, Gourgou-lianis KI. Takotsubo cardiomyopathy: A known unknown foe of asthma. *Journal of Asthma*. 2017;54(8):880–6. DOI: 10.1080/02770903.2016.1276586
34. Gale M, Loarte P, Mirrer B, Mallet T, Saliccioli L, Petrie A et al. Takotsubo Cardiomyopathy in the Setting of Tension Pneu-mothorax. *Case Reports in Critical Care*. 2015; 2015: 536931. DOI: 10.1155/2015/536931
35. Y-Hassan S, Settergren M, Henareh L. Sepsis-induced myo-cardial depression and takotsubo syndrome. *Acute Cardiac Care*. 2014;16(3):102–9. DOI: 10.3109/17482941.2014.920089
36. Smith SA, Auseon AJ. Chemotherapy-Induced Takotsubo Cardiomyopathy. *Heart Failure Clinics*. 2013;9(2):233–42. DOI: 10.1016/j.hfc.2012.12.009
37. Citro R, Lyon A, Arbustini E, Bossone E, Piscione F, Tem-plin C et al. Takotsubo Syndrome After Cesarean Section: ra-re but possible. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;71(16):1838–9. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.02.035
38. Schlossbauer SA, Ghadri J-R, Templin C. Takotsubo-Syndrom – ein häufig verkanntes Krankheitsbild. *Praxis*. 2016;105(20):1185–92. DOI: 10.1024/1661-8157/a002434
39. Eitel I, von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Bernhardt P, Car-bone I, Muellerleile K, Aldrovandi A et al. Clinical Characteristics and Cardiovascular Magnetic Resonance Findings in Stress (Ta-kotsubo) Cardiomyopathy. *JAMA*. 2011;306(3):277–286. DOI: 10.1001/jama.2011.992
40. Kosuge M, Kimura K. Electrocardiographic findings of takotsubo cardiomyopathy as compared with those of anterior acute myo-cardial infarction. *Journal of Electrocardiology*. 2014;47(5):684–9. DOI: 10.1016/j.jelectrocard.2014.03.004
41. Bennett J, Ferdinande B, Kayaert P, Wiyono S, Goetschalckx K, Du-bois C et al. Time course of electrocardiographic changes in transient left ventricular ballooning syndrome. *International Journal of Cardio-logy*. 2013;169(4):276–80. DOI: 10.1016/j.ijcard.2013.08.126
42. Ghadri JR, Cammann VL, Jurisic S, Seifert B, Napp LC, Diekmann J et al. A novel clinical score (InterTAK Diagnostic Score) to differenti-ate takotsubo syndrome from acute coronary syndrome: results from the International Takotsubo Registry. *European Journal of Heart Failure*. 2017;19(8):1036–42. DOI: 10.1002/ehfj.683
43. Nguyen TH, Neil CJ, Sverdlow AL, Mahadavan G, Chirkov YY, Ku-cia AM et al. N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Protein Levels in Takotsubo Cardiomyopathy. *The American Journal of Cardiology*. 2011;108(9):1316–21. DOI: 10.1016/j.amjcard.2011.06.047
44. Pirzer R, Elmas E, Haghi D, Lippert C, Kravlev S, Lang S et al. Platelet and monocyte activity markers and mediators of inflammation in Ta-kotsubo cardiomyopathy. *Heart and Vessels*. 2012;27(2):186–92. DOI: 10.1007/s00380-011-0132-6
45. Shoukat S, Awad A, Nam DK, Hoskins MH, Samuels O, Higginson J et al. Cardiomyopathy with Inverted Tako-Tsubo Pattern in the Set-ting of Subarachnoid Hemorrhage: A Series of Four Cases. *Neurocrit-ical Care*. 2013;18(2):257–60. DOI: 10.1007/s12028-011-9658-9
46. Naderi N, Amin A, Setayesh A, Pouraliakbar H, Mozaffari K, Male-ki M. Pheochromocytoma-induced reverse tako-tsubo with rap-id recovery of left ventricular function. *Cardiology Journal*. 2012;19(5):527–31. DOI: 10.5603/cj.2012.0097
47. Burgdorf C, Hunold P, Radke PW, Schunkert H, Kurowski V. Isola-ted right ventricular stress-induced (“Tako-Tsubo”) cardiomyopathy. *Clinical Research in Cardiology*. 2011;100(7):617–9. DOI: 10.1007/s00392-011-0293-4
48. Tornvall P, Collste O, Ehrenborg E, Järnbert-Pettersson H. A Case-Control Study of Risk Markers and Mortality in Takotsubo Stress Cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016;67(16):1931–6. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.02.029
49. Stiermaier T, Eitel C, Desch S, Fuernau G, Schuler G, Thiele H et al. Incidence, determinants and prognostic relevance of cardioge-nic shock in patients with Takotsubo cardiomyopathy. *European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care*. 2016;5(6):489–96. DOI: 10.1177/2048872615612456
50. Böhm M, Cammann VL, Ghadri JR, Ukena C, Gili S, Di Vece D et al. Interaction of systolic blood pressure and resting heart rate with clinical outcomes in takotsubo syndrome: insights from the In-ternational Takotsubo Registry. *European Journal of Heart Failure*. 2018;20(6):1021–30. DOI: 10.1002/ehfj.1162
51. Citro R, Bossone E, Parodi G, Rigo F, Nardi F, Provenza G et al. Inde-pendent Impact of RV Involvement on In-Hospital Outcome of Pa-tients with Takotsubo Syndrome. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2016;9(7):894–5. DOI: 10.1016/j.jcmg.2015.06.005
52. Sobue Y, Watanabe E, Ichikawa T, Koshikawa M, Yamamoto M, Ha-rada M et al. Physically triggered Takotsubo cardiomyopathy has a higher in-hospital mortality rate. *International Journal of Cardiol-ogy*. 2017; 235:87–93. DOI: 10.1016/j.ijcard.2017.02.090
53. İcli A, Akilli H, Kayrak M, Aribas A, Ozdemir K. Short-term war-farin treatment for apical thrombus in a patient with Takotsubo cardiomyopathy. *Cardiovascular Journal of Africa*. 2016;27(3): e12–4. DOI: 10.5830/CVJA-2016-011
54. Bharathi K, Kulkarni S, Sadananda K, Gurudatt C. Takotsubo car-diomyopathy precipitated by negative pressure pulmonary oede-ma following total thyroidectomy. *Indian Journal of Anaesthesia*. 2016;60(3):202–5. DOI: 10.4103/0019-5049.177872
55. Lu DY, Caplow J, Quatromoni N, Forde-McLean R, Owens AT. Ven-tricular Septal Defect from Takotsubo Syndrome. *Case Reports in Cardiology*. 2016; 2016: 2693062. DOI: 10.1155/2016/2693062
56. Citro R, Lyon AR, Meimoun P, Omerovic E, Redfors B, Buck T et al. Standard and Advanced Echocardiography in Takotsubo (Stress) Cardiomyopathy: Clinical and Prognostic Implications. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2015;28(1):57–74. DOI: 10.1016/j.echo.2014.08.020

Меркулова И. А., Аветисян Э. А., Тереничева М. А., Певзнер Д. В., Шахнович Р. М.
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия

УПРАВЛЯЕМАЯ ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГИПОТЕРМИЯ ПРИ ОСТАНОВКЕ СЕРДЦА: СЛОЖНЫЕ ВОПРОСЫ И НЕРЕШЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ

В статье представлен обзор основных исследований, мета-анализов и рекомендаций, касающихся различных практических аспектов и неразрешенных вопросов использования управляемой терапевтической гипотермии при вне- и внутригоспитальной остановке сердца.

Ключевые слова Терапевтическая гипотермия; остановка сердца; кома

Для цитирования Merkulova I. A., Avetisyan E. A., Terenicheva M. A., Pevsner D. V., Shakhnovich R. M. Therapeutic Hypothermia in a Cardiac Arrest: Complicated Questions and Unsolved Problems. *Kardiologiia*. 2020;60(2):104–110. [Russian: Меркулова И. А., Аветисян Э. А., Тереничева М. А., Певзнер Д. В., Шахнович Р. М. Управляемая терапевтическая гипотермия при остановке сердца: сложные вопросы и нерешенные проблемы. *Кардиология*. 2020;60(2):104–110]

Автор для переписки Меркулова Ирина Алексеевна. E-mail: merkulova. irina579@list.ru

Управляемая терапевтическая гипотермия (ТГ) – метод лечения больных, находящихся в критическом состоянии, заключающийся в охлаждении пациента до целевой температуры с поддержанием этой температуры в течение некоторого времени, который проводится с целью изменения метаболических процессов в организме для уменьшения ишемического и/или токсического повреждения органов, особенно головного мозга [1].

Попытки использования ТГ осуществлялись при различных состояниях и заболеваниях [1]:

- состояние комы при восстановлении спонтанного кровообращения (ВСК) после остановки сердца (ОС);
- травматическое повреждение головного мозга с высоким внутричерепным давлением без признаков кровоизлияния;
- ишемический инсульт;
- неонатальная гипоксическая энцефалопатия;
- травматическое повреждение спинного мозга;
- острый менингит;
- острая печеночная недостаточность;
- инфаркт миокарда.

Однако в настоящее время убедительная доказательная база, свидетельствующая о пользе ТГ для выживаемости и прогноза, существует только для состояния комы после ОС.

Частота развития вне- и внутригоспитальной ОС в популяции составляет приблизительно 0,1%. Внезапная ОС (внезапная сердечная смерть) занимает почти 40% в структуре общей сердечно-сосудистой смертности. Для Российской Федерации это эквивалентно приблизительно 200–250 тыс. случаев в год [2], при этом доживают до госпитализации лишь 8%, а до выписки – 3% пациентов [3]. Данные рандомизированных клинических исследований (РКИ) свидетельствуют о повышении выживаемости при применении ТГ на 14%, что при расчетах дает допол-

нительно выживших после ОС около 2000 в год [1]. Кроме того, доказана роль ТГ с точки зрения минимизации неврологического дефицита и, таким образом, снижения инвалидизации и смертности в отдаленном периоде [4].

После ОС в организме происходит диффузная ишемия всех органов и тканей, за которой после ВСК следует реперфузионное повреждение. Это сопровождается внутриклеточным высвобождением кальция, запуском механизмов, приводящих к некрозу и апоптозу клеток, активацией перекисного окисления липидов с повреждением митохондрий и нарушением энергетического обмена. Метаболизм переходит на анаэробный путь, вызывая развитие ацидоза и накопление лактата [5]. Гипотермия снижает метаболизм мозга (приблизительно на 8% при снижении температуры на каждый 1°C), ослабляет ишемическую деполяризацию нейронов центральной нервной системы (ЦНС), что приводит к стабилизации мембран, нормализации распределения электролитов и жидкости и ведет к восстановлению гематоэнцефалического барьера, снижает продукцию свободных радикалов кислорода и перекисного окисления липидов, способствует восстановлению нормальной работы внутриклеточных сигнальных путей, а также снижению продукции повреждающих воспалительных агентов (цитокины, интерлейкины, продукты метаболизма арахидоновой кислоты и т. д.) [6].

Существует 2 способа проведения ТГ: поверхностный и внутренний. К поверхностным методам относятся обкладывание льдом, погружение в ледяную ванну и использование специальных приборов в виде охлаждающего шлема, интраназальной канюли, а также одеяла либо накладок с циркулирующим по ним охлажденной водой или воздухом. К внутренним методам относятся внутривенное введение охлажденных до 4°C кристаллоидных растворов, использование устройств

Таблица 1. Фазы гипотермии и ее осложнения

Фаза	Характеристика	Типичные осложнения	Необходимые мероприятия
Инициация	Максимально возможное быстрое охлаждение	- Мышечная дрожь ($\leq 35,5^{\circ}\text{C}$) - Гиповолемия - Гипергликемия - Электролитные нарушения - Гипокапния	- Лекарственные средства: фентанил, трамадол, дексаметазон - Инфузии: физиологический раствор, раствор Рингера - Инсулин при уровне глюкозы >10 ммоль/л - Оценка уровней натрия/калия/магния с возможной коррекцией - Снижение минутной вентиляции
Стабилизация	Поддержание целевой температуры	Инфекции	Тщательное наблюдение
Согревание	Постепенное активное или пассивное согревание	- Гипогликемия - Гиперкалиемия - Реперфузионное повреждение	- Отмена инфузии инсулина, строгий мониторинг гликемии - Прекращение инфузии калия

для охлаждающего перитонеального лаважа, экстракорпорального кровообращения и эндоваскулярных устройств с закрытой системой циркулирующего по катетерам холодного изотонического раствора натрия хлорида [1]. Из них современным требованиям, в том числе по оптимальной скорости охлаждения, стабильности контроля и поддержания целевой температуры и безопасности, отвечают только аппаратные методы. Кроме того, терапевтическую гипотермию позволяют осуществлять аппараты для экстракорпоральной мембранной оксигенации.

В зарубежной литературе приняты два термина, применяемых для целенаправленного охлаждения больных: *therapeutic hypothermia* (ТН) или собственно ТГ, при которой целевая температура находится в пределах $32\text{--}34^{\circ}\text{C}$, и *targeted temperature management* (ТТМ), или прицельный контроль температуры, при котором целевой уровень температуры составляет $35\text{--}36^{\circ}\text{C}$. Оба варианта охлаждения могут выполняться на одном и том же оборудовании, а принципиальное отличие этих двух методических подходов состоит в том, что при использовании именно ТГ при более низкой температуре у пациента развивается адаптивная реакция в виде мышечной дрожи, при возникновении которой пациент нуждается в миорелаксации, седации и анальгезии. ТТМ, в отличие от ТГ, может быть использован у пациентов с активным кровотечением в связи с отсутствием влияния на систему гемостаза (низкие температуры способствуют гипокоагуляции). По данным J.C. Rittenberger и соавт. [7], ТТМ следует применять у пациентов без осложнений, находящихся в умеренной коме (характеризуется наличием двигательного ответа пациента на раздражители, отсутствием злокачественных паттернов электроэнцефалограммы – ЭЭГ, в том числе эпилептиформной активности), с отсутствием признаков отека мозга по данным компьютерной томографии (КТ). Если же больной находится в состоянии глубокой комы с отсутствием двигательных реакций и стволовых рефлексов, указанными

изменениями на ЭЭГ и КТ, предпочтительно проведение ТГ [8]. В данной статье под термином ТГ мы будем подразумевать оба этих методических подхода.

Техника проведения ТГ состоит из трех этапов: фаза инициации, фаза стабилизации и фаза согревания. При этом каждая из фаз характеризуется своими особенностями в плане возможных осложнений и необходимых мероприятий по мониторингу и ведению пациентов (табл. 1) [1].

Хотя абсолютных противопоказаний к проведению ТГ не существует, но ввиду описанных осложнений имеется ряд относительных противопоказаний к охлаждению [9]: 12 ч с момента ВСК; 5 баллов по двигательной шкале комы Глазго (ШКГ); невозможность поддерживать систолическое артериальное давление (АД) >90 мм рт.ст. на фоне применения вазопрессоров; другие причины комы (внутричерепное, субарахноидальное кровоизлияние, ишемический инсульт, эпилептический статус, седация и пр.); сепсис как причина остановки кровообращения;

- терминальная стадия основного заболевания;
- неконтролируемые кровотечения/известная коагулопатия с активным кровотечением;
- тяжелая травма (особенно интраабдоминальная);
- беременность.

Доказательная база и рекомендации

Актуальные рекомендации Американской ассоциации сердца по сердечно-легочной реанимации и неотложной терапии сердечно-сосудистой системы 2015 г. [10] регламентируют обязательное применение ТГ у пациентов, находящихся в коме после ОС. При этом в зависимости от различных обстоятельств, сопровождающих остановку кровообращения, уровни доказательности рекомендаций варьируют.

Наиболее оправданным с точки зрения доказательной медицины является использование ТГ при внегоспитальной ОС, когда ей предшествовал ритм сердца, подлежащий дефибрилляции: фибрилляция желудочков либо желудочковая тахикардия без пульса (класс

рекомендаций и уровень доказательности IB). Эта рекомендация основана на данных нескольких РКИ. В исследовании Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group 2002 г. [5], включавшем 275 пациентов, ТГ в режиме охлаждения до 32–34 °С в течение 24 ч с последующим пассивным согреванием в течение 8 ч применяли у пациентов после внегоспитальной ОС с предшествующим подлежащим дефибрилляции ритмом сердца и сравнивали с отсутствием охлаждения. Была получена достоверная разница с преимуществом ТГ по благоприятным неврологическим исходам – 1 или 2 балла по шкале Cerebral Performance Categories, CPC (отношение шансов – ОШ 16%) и по смертности через 6 мес (ОШ 14%). Кроме того, в исследовании было проведено сравнение групп по частоте развития различных осложнений: кровотечения любой степени тяжести, необходимости переливания тромбомассы, частоты развития пневмонии, сепсиса, панкреатита, почечной недостаточности с необходимостью гемодиализа, отека легких, судорог, летальных или длительных аритмий, пролежней. Статистически значимых различий как по частоте развития осложнений в целом, так и по каждому из них в отдельности выявлено не было. Второе основное РКИ было проведено S.A. Bernard и соавт. (n=77) [11]. В нем сравнивали отсутствие ТГ с ТГ в режиме поддержания температуры 33 °С в течение 12 ч с последующим активным согреванием в течение 6 ч у пациентов в коме после ОС. Неврологические исходы на момент выписки оценивались по шкале CPC и также было показано преимущество ТГ (ОШ 22%) по благоприятным исходам. В обеих группах не наблюдалось тяжелых геморрагических осложнений.

Что касается внегоспитальной ОС, которой предшествовал не подлежащий дефибрилляции ритм – асистолия или электромеханическая диссоциация (ЭМД), то РКИ, достоверно свидетельствующих о пользе применения ТГ в таких случаях, в настоящее время не существует. Имеются лишь данные когортных исследований, суммарно включающие около 1000 пациентов, которые не позволяют с уверенностью говорить ни о пользе ТГ при не подлежащем дефибрилляции ритме сердца, ни об отсутствии пользы [12–14]. Тем не менее американские [10], французские [15] и канадские [16] рекомендации по ведению пациентов после ОС с достигнутым ВСК все равно предлагают применять ТГ у пациентов с предшествующим не подлежащим дефибрилляции ритмом сердца с классом рекомендаций и уровнем доказательности IC. Эта позиция рекомендаций обосновывается исходя из потенциальной пользы и указаний на отсутствие вреда для таких пациентов.

Между вне- и внутригоспитальной ОС существуют принципиальные отличия, которые могут влиять на результаты исследований, изучающих воздействие ТГ на исходы и прогноз пациентов. При внутригоспиталь-

ной остановке кровообращения задержка до начала осуществления реанимационных мероприятий и первой дефибрилляции обычно значительно меньше и составляет не более 1 мин. С патогенетической точки зрения это означает минимизацию степени реперфузионного повреждения головного мозга, что существенно снижает клиническую значимость применения метода ТГ [17]. По этому вопросу данные опубликованных научных работ противоречивы. Существует одно ретроспективное исследование [18], в которое включили 8316 пациентов с ВСК после внутригоспитальной ОС. Отличий по неврологическим исходам и по смертности между группой ТГ и контрольной группой выявлено не было, однако использование полученных результатов в клинической практике ограничивается невысоким качеством доказательств.

Помимо этого исследования в 2013 г. была опубликована работа P.S. Chan и соавт. [19], в которой было показано неблагоприятное влияние ТГ на смертность и неврологические исходы у больных с внутригоспитальной ОС. Однако практически сразу после публикации это исследование подверглось конструктивной критике. Используя ретроспективные данные, исследователи признавали, что у них не было данных о способах, времени начала ТГ, глубине и продолжительности охлаждения в исследуемой группе, что существенно снижало объективность данного исследования. К другим ограничениям своего исследования авторы относят использование несовершенных протоколов охлаждения и наличие больных не в коме (под медикаментозной седацией) в основной группе. С учетом множества противоречий в данных, предполагаемой пользы и отсутствия доказанного вреда, по аналогии с ТГ при не подлежащих дефибрилляции нарушениях ритма сердца, все современные рекомендации и протоколы также рекомендуют применять ТГ при внутригоспитальной ОС с классом рекомендаций и уровнем доказательности IC [10, 15, 16].

Нерешенные вопросы

К настоящему моменту применение ТГ у больных в коме после ВСК считается эффективным, особенно у пациентов с внегоспитальной остановкой кровообращения на фоне подлежащего дефибрилляции ритма сердца. Однако остается ряд вопросов, касающихся того, как именно следует проводить ТГ.

- Как оценивать уровень сознания перед началом охлаждения?
- Когда следует начинать гипотермию?
- С какой скоростью необходимо проводить охлаждение?
- Какая температура является оптимальной с точки зрения неврологического прогноза и исходов?
- Как долго следует проводить процедуру ТГ?
- С какой скоростью необходимо проводить согревание пациента?

Оценка уровня сознания

ТГ целесообразна только у пациентов, которые после ОС находятся в состоянии комы. Но как оценить, находится ли пациент в коме? Необходим ли для этого консультирующий невролог? В различных источниках прослеживаются отличия в подходе к этой проблеме. Во многих исследованиях критерием коматозного состояния являлась оценка по ШКГ <8 баллов [20–22]. В других исследованиях кома определялась в отсутствие зрачковых реакций [23] либо ответа на болевые раздражители [24]. В американских и канадских рекомендациях кома определялась как отсутствие целенаправленного ответа на вербальные команды [10, 16]. Наиболее рациональным представляется именно такой подход ввиду его простоты для врачей, не являющихся неврологами, и возможности быстрого принятия решений в экстренной ситуации. Консультация невролога в практике зарубежных клиник являлась обязательной только в одном стандартизированном протоколе ТГ, используемом в клинике Мейо.

Время начала ТГ

Исходя из механизмов повреждения ЦНС, представляется, что чем раньше начнется охлаждение пациента, тем больше будет польза с точки зрения положительных метаболических эффектов гипотермии, по аналогии с ранним чрескожным коронарным вмешательством при инфаркте миокарда или тромболизисом при ишемическом инсульте. Таким образом, применение ТГ на догоспитальном этапе является патогенетически обоснованным. Однако проверить это предположение в клинической практике в условиях РКИ оказывается непросто. К сожалению, технические возможности для проведения аппаратной ТГ на догоспитальном этапе крайне ограничены, и придерживаться современных протоколов становится невозможно. Доступным на догоспитальном этапе является только охлаждение с помощью интраназальных устройств либо посредством внутривенного введения холодного изотонического раствора натрия хлорида.

Был проведен мета-анализ [25], в который были включены 7 РКИ, суммарно включавших 1867 пациентов, которым проводилась догоспитальная ТГ. В 6 исследованиях охлаждение проводилось методом внутривенной инфузии холодного (4 °С) изотонического раствора натрия хлорида, и в одном РКИ использовался прибор для интраназальной гипотермии. По данным мета-анализа, снижения смертности и числа неблагоприятных неврологических исходов при использовании этих методов не наблюдалось. Самое крупное РКИ, проведенное У.-М. Kim и соавт. [26], выявило достоверное увеличение числа повторных ОС, а также повышение частоты развития отека легких в группе пациентов, которым проводилась догоспитальная ТГ методом инфузии охлажденного изо-

тонического раствора натрия хлорида. Опираясь на эти данные, американские и французские рекомендации присваивают догоспитальной ТГ класс рекомендаций и уровень доказательности IIIA [10, 15]. В канадских рекомендациях по использованию ТГ после ОС 2015 г. начало гипотермии допустимо в любых условиях, в том числе догоспитально, но только при условии наличия соответствующего оборудования (класс рекомендаций и уровень доказательности IB) [16], что в настоящее время представляется трудно осуществимым. Таким образом, хотя сама идея догоспитальной гипотермии представляется очень перспективной, и проводятся новые исследования на эту тему, но возможности осуществления этого подхода пока ограничены.

Все современные рекомендации постулируют максимально раннее начало ТГ после ВСК (класс рекомендаций и уровень доказательности IC). Однако мало где поднимается вопрос вынужденной задержки начала ТГ. До какого срока после ВСК проведение ТГ целесообразно?

Одним из немногих документов, рассматривающих эту проблему, являются упоминаемые ранее канадские рекомендации по ТГ [16]. В них со средним классом рекомендаций и низким уровнем доказательности утверждается, что благоприятный исход может быть достигнут при применении ТГ даже через 8 ч и более после ВСК. Тем не менее убедительной доказательной базы по этому вопросу в настоящее время не существует. В исследовании В. Wolff и соавт. [27] отмечено, что шанс благоприятного неврологического исхода снижается как минимум на 1/3 с каждым часом задержки начала ТГ. По данным М. R. Mooney и соавт. [28], с каждым часом задержки начала ТГ риск смерти увеличивается на 20%.

Темп охлаждения

Согласно всем рекомендациям и протоколам, следует проводить начало ТГ максимально быстро, насколько это возможно. Расхождений между различными источниками в этом вопросе нет [10, 15, 16], однако существуют технологические ограничения по скорости охлаждения для различных методов ТГ (табл. 2).

При этом самые быстрые способы, такие как погружение в холодную воду и инфузия холодного изотонического раствора натрия хлорида, проигрывают более медленным по профилю безопасности, а также с точки зрения доказанной эффективности. Поэтому оптимальным является применение специализированных устройств для ТГ, которым присуще сбалансированное соотношение эффективности, скорости охлаждения и безопасности.

Глубина охлаждения

С целью определения идеальной температуры охлаждения было проведено только одно крупное РКИ.

Таблица 2. Темп охлаждения при использовании различных методов терапевтической гипотермии

Метод ТГ	Скорость охлаждения (°C/ч)
Холодный воздух (TheraKool)	0,18
Пакеты со льдом (голова)	0,32
Шлем с химическим охлаждением (Frigicap)	0,5
Костюм с водной циркуляцией (Criticool)	0,7
Пакеты со льдом (все тело)	0,9
Пластины, покрытые гидрогелем (Arctic Sun)	1,04
Эндоваскулярный катетер (Cool Guard)	1,46
Трансназальный охлаждающий спрей (BeneChill)	1,6
Специализированный новый охлаждающий шлем	1,84
Охлаждающая система с водной иммерсией (Thermosuit)	3
Охлаждающие пластины, заполненные гипокарбоном (EMCOOLSpad)	3
Инфузия холодной жидкости (60 мл/кг/ч)	3,4
Термокостюм под седацией пропофолом	4,2
Инфузия холодной жидкости (80 мл/кг/ч)	5
Погружение в холодную воду	6,6

N. Nielsen и соавт. [29] в исследовании, включавшем 939 пациентов с внегоспитальной ОС с любым предшествующим ритмом сердца, сравнивали неврологические исходы и смертность в двух группах пациентов, у которых целевые значения температуры были равны 33 либо 36 °C. Достоверной разницы по неблагоприятным неврологическим исходам и летальности через 6 мес наблюдения выявлено не было.

Кроме того, существует небольшое пилотное РКИ [30], в котором сравнивали целевую температуру 32 и 34 °C у 36 пациентов с внегоспитальной остановкой кровообращения и любым ритмом сердца, кроме ЭМД. Было показано снижение летальности при охлаждении до 32 °C по сравнению с 34 °C (относительный риск 0,63). Учитывая малый размер выборки, экстраполировать результаты этого исследования в широкую клиническую практику пока не представляется рациональным.

Современные рекомендации не дают точных значений необходимой температуры и указывают целевую глубину охлаждения в широком диапазоне от 32 до 36 °C [10, 15, 16]. Тем не менее, с учетом клинических данных возможен индивидуальный подбор целевой температуры. Например, для пациентов с кровотечениями предпочтительнее применение более высокой температуры (36 °C), в то время как более низкая целевая температура (32–34 °C) целесообразнее для пациентов с судорожным синдромом или с признаками отека мозга [25].

Длительность ТГ

В соответствии с американскими и канадскими рекомендациями ТГ следует осуществлять в течение 24 ч после достижения целевой температуры [10, 16]. Тем не менее не исключается возможность большей продолжительности процедуры. Однако исследований, которые напрямую бы сравнивали различную продолжительность охлаждения, не проводилось. В протоколах различных исследований использовалась длительность ТГ от 12 до 72 ч. В одной из двух фундаментальных работ по гипотермии, проведенной S.A. Bernard и соавт. [11], в протоколе использовалась 12-часовая ТГ, и тем не менее благоприятное влияние на исходы по смертности и неврологическому прогнозу было статистически значимым. В условиях недостатка сравнительных данных основой клинических рекомендаций в отношении длительности ТГ явилась медианная длительность охлаждения в протоколах различных исследований, равная 24 ч.

Помимо длительности непосредственно гипотермии, еще одним дискуссионным вопросом этой методики является необходимость поддержания нормотермии (за нормотермию принимается центральная температура тела <37,5 °C) после завершения цикла охлаждения. Нередко в раннем периоде после проведения ТГ возникает «рикошетная» гипертермия, что может быть обусловлено как особенностями работы гипоталамуса, так и развитием инфекционных осложнений [31]. Этот подход является патогенетически обоснованным в связи с доказанностью вреда гипертермии при повреждениях ЦНС различного генеза. В некоторых исследованиях [29, 32] в протокол входило поддержание нормотермии в течение 72 ч после ВСК. Однако не проводилось прямого сравнения этой стратегии со стандартным протоколом. Тем не менее канадские рекомендации предписывают придерживаться этой тактики (уровень доказательности низкий, класс рекомендаций средний). В американских рекомендациях вопрос тактики поддержания нормотермии также рассматривается, однако без предоставления конкретных инструкций: возможно рассмотреть активное предотвращение лихорадки у пациентов после ТГ, находящихся в коме (класс рекомендаций и уровень доказательности IIb C) [10]. Таким образом, принятие решения о поддержании нормотермии принимается индивидуально в отношении каждого больного, исходя из опыта конкретного лечебного учреждения.

Скорость согревания

В контексте ТГ вопрос скорости согревания является наименее исследованным. В канадских рекомендациях оптимальной названа скорость 0,25–0,5 °C в час [16]. Лишь в одном ретроспективном когортном исследовании A. Bouwes и соавт. [33] сравнивали исходы у паци-

ентов, которые подвергались согреванию со скоростью $\geq 0,5^\circ\text{C}$ или $< 0,5^\circ\text{C}$ в час. Обнаружили слабо выраженную тенденцию роста числа неблагоприятных исходов без достижения статистической значимости у пациентов, согреваемых с более высокой скоростью (ОШ 2,61; $p=0,08$). Кроме того, существуют исследования [34], в которых не было обнаружено разницы между методами пассивного и активного согревания, однако они имеют невысокий уровень доказательности ввиду нерандомизированного характера и небольшого объема выборки.

Заключение

Важно подчеркнуть, что терапевтическая гипотермия является эффективным методом повышения выживаемости и улучшения неврологического статуса у пациентов в коме после остановки сердца, что было неоднократно доказано в рандомизированных клинических исследованиях. В настоящее время создание общепринятого стандартного протокола проведения терапевтической гипотермии представляется затруднительным ввиду отсутствия убедительных данных, демонстрирующих преимущества того или иного подхода. Выбор способа и порядка проведения терапевтической гипотермии приходится осуществлять, основываясь на данных ограниченного числа исследований, в том числе небольших и с недостатками в дизайне, а также основываясь на общих представлениях о патогенезе кома-

тозного состояния после восстановления спонтанного кровообращения. И хотя современные рекомендации несколько различаются между собой, при проведении терапевтической гипотермии возможно следование «среднему пути» с опорой на данные ключевых исследований и мета-анализов.

Суммируя изложенные данные, оптимальным следует признать осуществление терапевтической гипотермии у всех пациентов, находящихся в коме после остановки сердца, с помощью специальных поверхностных или внутренних устройств, на госпитальном этапе, с максимально возможной для используемого прибора скоростью охлаждения, поддержанием целевой температуры $33\text{--}36^\circ\text{C}$ в течение 24 ч и медленным согреванием со скоростью $< 0,25^\circ\text{C}/\text{ч}$ в течение 12 ч.

В заключение важно отметить, что терапевтическая гипотермия получает все большее распространение, в том числе в Российской Федерации. Можно ожидать, что при накоплении клинического опыта и получении дополнительной научной информации будет создан оптимальный протокол проведения терапевтической гипотермии, с помощью которого удастся повысить эффективность и безопасность методики.

Конфликт интересов авторами не заявлен.

Статья поступила 15.07.19

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Kumar S, Gurjar M, Saigal S, Sharma J, Dhurwe R. Targeted temperature management: Current evidence and practices in critical care. *Indian Journal of Critical Care Medicine*. 2015;19(9):537–46. DOI: 10.4103/0972-5229.164806
- Boytsov S.A., Linczak R.M., Nedbaikin A.M., Sementsova E.V., Yusova I.A., Strukova I.V. The epidemiology of sudden cardiac death: what do we know today? *Clinical Practice*. 2014;4(20):13–9. [Russian: Бойцов С.А., Линчак Р.М., Недбайкин А.М., Семенцова Е.В., Юсова И.А., Струкова И.В. Эпидемиология внезапной сердечной смерти: что мы знаем сегодня? *Клиническая практика*. 2014;4(20):13–9]
- Schulman SP, Hartmann TK, Geocadin RG. Intensive Care After Resuscitation from Cardiac Arrest: A Focus on Heart and Brain Injury. *Neurologic Clinics*. 2006;24(1):41–59. DOI: 10.1016/j.ncl.2005.11.002
- Holzer M. Targeted Temperature Management for Comatose Survivors of Cardiac Arrest. *New England Journal of Medicine*. 2010;363(13):1256–64. DOI: 10.1056/NEJMct1002402
- Hypothermia After Cardiac Arrest Study Group. Mild Therapeutic Hypothermia to Improve the Neurologic Outcome after Cardiac Arrest. *New England Journal of Medicine*. 2002;346(8):549–56. DOI: 10.1056/NEJMoa012689
- Negovsky VA. Postresuscitation disease. *Critical Care Medicine*. 1988;16(10):942–6. DOI: 10.1097/00003246-198810000-00004
- Rittenberger JC, Callaway CW. Temperature Management and Modern Post-Cardiac Arrest Care. *New England Journal of Medicine*. 2013;369(23):2262–3. DOI: 10.1056/NEJMe1312700
- Nolan JP, Morley PT, Vanden Hoek TL, Hickey RW, Members of the Advanced Life Support Task Force, Kloeck WGJ et al. Therapeutic Hypothermia After Cardiac Arrest: An Advisory Statement by the Advanced Life Support Task Force of the International Liaison Committee on Resuscitation. *Circulation*. 2003;108(1):118–21. DOI: 10.1161/01.CIR.0000079019.02601.90
- Lundbye JB. Therapeutic hypothermia after cardiac arrest: clinical application and management. -London; New York: Springer;2012. -118 p. ISBN 978-1-4471-2951-6
- Callaway CW, Donnino MW, Fink EL, Geocadin RG, Golan E, Kern KB et al. Part 8: Post-Cardiac Arrest Care: 2015 American Heart Association Guidelines Update for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation*. 2015;132(18 suppl 2):S465–82. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000262
- Bernard SA, Gray TW, Buist MD, Jones BM, Silvester W, Gutteridge G et al. Treatment of Comatose Survivors of Out-of-Hospital Cardiac Arrest with Induced Hypothermia. *New England Journal of Medicine*. 2002;346(8):557–63. DOI: 10.1056/NEJMoa003289
- Dumas F, Grimaldi D, Zuber B, Fichet J, Charpentier J, Pène F et al. Is Hypothermia After Cardiac Arrest Effective in Both Shockable and Nonshockable Patients?: Insights From a Large Registry. *Circulation*. 2011;123(8):877–86. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.987347
- Vaahersalo J, Hiltunen P, Tiainen M, Oksanen T, Kaukonen K-M, Kurola J et al. Therapeutic hypothermia after out-of-hospital cardiac arrest in Finnish intensive care units: the FINNRESUSCI study. *Intensive Care Medicine*. 2013;39(5):826–37. DOI: 10.1007/s00134-013-2868-1
- Mader TJ, Nathanson BH, Soares WE, Coute RA, McNally BF, for the CARES Surveillance Group. Comparative Effectiveness of Therapeutic Hypothermia After Out-of-Hospital Cardiac Arrest: Insight from a Large Data Registry. *Therapeutic Hypothermia and Temperature Management*. 2014;4(1):21–31. DOI: 10.1089/ther.2013.0018

15. Cariou A, Payen J-F, Asehnoune K, Audibert G, Botte A, Brissaud O et al. Targeted temperature management in the ICU: guidelines from a French expert panel. *Annals of Intensive Care*. 2017;7(1):70. DOI: 10.1186/s13613-017-0294-1
16. Howes D, Gray SH, Brooks SC, Boyd JG, Djogovic D, Golan E et al. Canadian Guidelines for the use of targeted temperature management (therapeutic hypothermia) after cardiac arrest: A joint statement from The Canadian Critical Care Society (CCCS), Canadian Neurocritical Care Society (CNCCS), and the Canadian Critical Care Trials Group (CCCTG). *Resuscitation*. 2016;98:48–63. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2015.07.052
17. Chan PS, Berg RA, Tang Y, Curtis LH, Spertus JA, for the American Heart Association's Get With the Guidelines – Resuscitation Investigators. Association Between Therapeutic Hypothermia and Survival After In-Hospital Cardiac Arrest. *JAMA*. 2016;316(13):1375. DOI: 10.1001/jama.2016.14380
18. Nichol G, Huszti E, Kim F, Fly D, Parnia S, Donnino M et al. Does induction of hypothermia improve outcomes after in-hospital cardiac arrest? *Resuscitation*. 2013;84(5):620–5. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2012.12.009
19. Chan PS, Nallamothu BK, Krumholz HM, Spertus JA, Li Y, Hammill BG et al. Long-Term Outcomes in Elderly Survivors of In-Hospital Cardiac Arrest. *New England Journal of Medicine*. 2013;368(11):1019–26. DOI: 10.1056/NEJMoa1200657
20. Knafelj R, Radsel P, Ploj T, Noc M. Primary percutaneous coronary intervention and mild induced hypothermia in comatose survivors of ventricular fibrillation with ST-elevation acute myocardial infarction. *Resuscitation*. 2007;74(2):227–34. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2007.01.016
21. Lundbye JB, Rai M, Ramu B, Hosseini-Khalili A, Li D, Slim HB et al. Therapeutic hypothermia is associated with improved neurologic outcome and survival in cardiac arrest survivors of non-shockable rhythms. *Resuscitation*. 2012;83(2):202–7. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2011.08.005
22. Testori C, Sterz F, Behringer W, Haugk M, Uray T, Zeiner A et al. Mild therapeutic hypothermia is associated with favourable outcome in patients after cardiac arrest with non-shockable rhythms. *Resuscitation*. 2011;82(9):1162–7. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2011.05.022
23. Yanagawa Y, Ishihara S, Norio H, Takino M, Kawakami M, Takasu A et al. Preliminary clinical outcome study of mild resuscitative hypothermia after out-of-hospital cardiopulmonary arrest. *Resuscitation*. 1998;39(1–2):61–6. DOI: 10.1016/s0300-9572(98)00118-x
24. Bernard SA, Jones BM, Horne MK. Clinical trial of induced hypothermia in comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *Annals of Emergency Medicine*. 1997;30(2):146–53. DOI: 10.1016/s0196-0644(97)70133-1
25. Jacobs I, Nadkarni V, the ILCOR Task Force on Cardiac Arrest and Cardiopulmonary Resuscitation Outcomes, CONFERENCE PARTICIPANTS, Bahr J, Berg RA et al. Cardiac Arrest and Cardiopulmonary Resuscitation Outcome Reports: Update and Simplification of the Utstein Templates for Resuscitation Registries: A Statement for Healthcare Professionals From a Task Force of the International Liaison Committee on Resuscitation (American Heart Association, European Resuscitation Council, Australian Resuscitation Council, New Zealand Resuscitation Council, Heart and Stroke Foundation of Canada, InterAmerican Heart Foundation, Resuscitation Councils of Southern Africa). *Circulation*. 2004;110(21):3385–97. DOI: 10.1161/01.CIR.0000147236.85306.15
26. Kim Y-M, Yim H-W, Jeong S-H, Klem ML, Callaway CW. Does therapeutic hypothermia benefit adult cardiac arrest patients presenting with non-shockable initial rhythms?: A systematic review and meta-analysis of randomized and non-randomized studies. *Resuscitation*. 2012;83(2):188–96. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2011.07.031
27. Wolff B, Machill K, Schumacher D, Schulzki I, Werner D. Early achievement of mild therapeutic hypothermia and the neurologic outcome after cardiac arrest. *International Journal of Cardiology*. 2009;133(2):223–8. DOI: 10.1016/j.ijcard.2007.12.039
28. Mooney MR, Unger BT, Boland LL, Burke MN, Kebed KY, Graham KJ et al. Therapeutic Hypothermia After Out-of-Hospital Cardiac Arrest: Evaluation of a Regional System to Increase Access to Cooling. *Circulation*. 2011;124(2):206–14. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.986257
29. Nielsen N, Wetterslev J, Cronberg T, Erlinge D, Gasche Y, Hassager C et al. Targeted Temperature Management at 33°C versus 36°C after Cardiac Arrest. *New England Journal of Medicine*. 2013;369(23):2197–206. DOI: 10.1056/NEJMoa1310519
30. Lopez-de-Sa E, Rey JR, Armada E, Salinas P, Viana-Tejedor A, Espinosa-Garcia S et al. Hypothermia in Comatose Survivors From Out-of-Hospital Cardiac Arrest: Pilot Trial Comparing 2 Levels of Target Temperature. *Circulation*. 2012;126(24):2826–33. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.136408
31. Zeiner A, Holzer M, Sterz F, Schörkhuber W, Eisenburger P, Havel C et al. Hyperthermia after cardiac arrest is associated with an unfavorable neurologic outcome. *Archives of Internal Medicine*. 2001;161(16):2007–12. DOI: 10.1001/archinte.161.16.2007
32. Bro-Jeppesen J, Hassager C, Wanscher M, Söholm H, Thomsen JH, Lippert FK et al. Post-hypothermia fever is associated with increased mortality after out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation*. 2013;84(12):1734–40. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2013.07.023
33. Bouwes A, Robillard LBM, Binnekade JM, de Pont A-CJM, Wi-eske L, Hartog AW den et al. The influence of rewarming after therapeutic hypothermia on outcome after cardiac arrest. *Resuscitation*. 2012;83(8):996–1000. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2012.04.006
34. Rana M, W. Schröder J, Saygili E, Hameed U, Benke D, Hoffmann R et al. Comparative evaluation of the usability of 2 different methods to perform mild hypothermia in patients with out-of-hospital cardiac arrest. *International Journal of Cardiology*. 2011;152(3):321–6. DOI: 10.1016/j.ijcard.2010.07.026

Камардинов Д. Х., Сонгуров Р. Н., Иошина В. И., Бузиашвили Ю. И.
ФГБУ «НМИЦ Сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева» Минздрава РФ, Москва, Россия

РАСТВОРИМЫЙ ST2 – КАК БИОМАРКЕР, ИНСТРУМЕНТ СТРАТИФИКАЦИИ РИСКА И ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ МИШЕНЬ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Настоящий обзор посвящен обсуждению вопросов возможности использования растворимого ST2, как биомаркера СН, с целью диагностики, стратификации риска негативных событий, оценки прогноза и эффективности лечения у пациентов с ХСН. Циркулирующие биомаркеры – неотъемлемый элемент алгоритмов постановки диагноза, стратификации риска и оценки прогноза у пациентов с СН. Признанный «золотой» стандарт – натрийуретические пептиды – имеет ряд известных ограничений, и в последние годы появилось множество новых субстанций – кандидатов в биомаркеры СН. В качестве одного из наиболее перспективных рассматривается биомаркер «механического» миокардиального стресса – растворимый ST2, и в настоящем обзоре обсуждаются вопросы возможности его использования в клинической практике у пациентов с ХСН.

Ключевые слова	Хроническая сердечная недостаточность; циркулирующие биомаркеры; sST2; стратификация риска; прогноз
Для цитирования	Kamardinov D. K., Songurov R. N., Ioshina V. I., Buziashvili Yu. I. Soluble ST2 – as a biomarker, a tool for risk stratification and therapeutic target in patients with chronic heart failure. <i>Kardiologia</i> . 2020;60(2):111–121. [Russian: Камардинов Д. Х., Сонгуров Р. Н., Иошина В. И., Бузиашвили Ю. И. Растворимый ST2 – как биомаркер, инструмент стратификации риска и терапевтическая мишень у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. <i>Кардиология</i> . 2020;60(2):111–121]
Автор для переписки	Сонгуров Рашид Нурипашаевич. E-mail: rashidsong@mail.ru

Введение

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН), являясь финальным аккордом большинства болезней сердечно-сосудистой системы, представляет собой серьезную социально-экономическую проблему, о чем свидетельствует эпидемический характер роста заболеваемости по всему миру [1, 2]. По итогам трех фундаментальных исследований (ЭПОХА-ХСН, ЭПОХА-Госпиталь-ХСН и ЭПОХА-Декомпенсация-ХСН) в Российской Федерации за 16 лет (с 1998 по 2014 год) распространенность ХСН увеличилась с 4,9 до 10,2%. Причем более значимо – среди пациентов с III–IV функциональными классами (ФК) по классификации NYHA (New York Heart Association, Нью-Йоркская ассоциация сердца): с 1,2 до 4,1% [3]. Несмотря на успехи в лечении СН за последние 10–15 лет, летальность остается крайне высокой, а прогноз – неутешительным [4–6].

Своевременное применение оптимальных лечебных стратегий, соответствующих конкретным клиническим обстоятельствам, способствует снижению риска развития негативных исходов при СН [7, 8]. В этой связи колоссальное значение придается вопросам эффективности и точности:

- ранней диагностики,
- определения степени тяжести заболевания,
- оценки прогноза.

Залогом успешного решения этих задач служат четкая интерпретация и комплексное обобщение клинических, объективных и лабораторных данных [8]. На сегод-

няшний день детально описаны симптомы и объективные признаки СН, наличие которых является необходимым условием для постановки диагноза. Специфичные же лабораторные тесты, буквально до последнего времени, были ограничены единственной группой маркеров – натрийуретическими пептидами (Natriuretic Peptides; NPs): предсердным натрийуретическим пептидом (Atrial Natriuretic Peptide; ANP) и его среднерегионарным фрагментом (MidRegional pro-Atrial Natriuretic Peptide; MR-proANP); мозговым натрийуретическим пептидом (Brain Natriuretic Peptide; BNP) и его N-терминальным фрагментом (N-Terminal prohormone of Brain Natriuretic Peptide; NT-proBNP). Но «золотым стандартом», прочно занявшим свое место во всех алгоритмах, касающихся СН, признаны BNP и NT-proBNP [9, 10]. Однако здесь необходимо отметить, что определение NPs, как при остром начале СН, так и при хроническом течении, имеет высокое отрицательное прогностическое значение (при достаточно низком положительном) и потому рекомендуется для исключения СН, но не для постановки диагноза [4–6].

Несмотря на доказанную значимость, BNP и NT-proBNP представляют лишь одну сторону биологического «ландшафта» у пациентов с ХСН – реакцию на «гемодинамический» (перегрузка давлением или объемом) миокардиальный стресс. При этом необходимо принять к сведению, что уровни NPs повышаются с возрастом [11] и при развитии некоторых острых и хронических клинических ситуаций, например, острый коронарный синдром, митральная регургитация, фибрилляция пред-

сердий, легочная гипертензия или тромбоэмболия легочной артерии, хроническая обструктивная болезнь легких, хроническая болезнь почек, инсульт, паранеопластический процесс, ожирение и любое состояние, сопровождающееся повышением сердечного выброса (сепсис, гипертиреоз и т. д.) [12, 13].

Типичные для NPs ограничения и сложность патофизиологии ХСН объясняют актуальность поиска других субстанций, обеспечивающих ортогональную биологическую и клиническую информацию. Среди многочисленных новых кандидатов в биомаркеры СН одним из наиболее перспективных считается маркер «механического» (фиброз/гипертрофия/ремоделирование сердца) миокардиального стресса ST2, или стимулирующий фактор роста, экспрессирующийся геном 2 (growth STimulation expressed gene 2; ST2), известный также, как IL1RL1 и Suppression of Tumorigenicity 2 [14].

Пристальный интерес к ST2 подтверждается прогрессивно нарастающим количеством ежегодных публикаций (с 23 до 318 с 2006 по 2018 год только по поисковой базе PubMed). После того, как была разработана высокочувствительная тест-система с низким (<5%) коэффициентом вариации, новый биомаркер проиллюстрировал высокий прогностический потенциал у пациентов с СН [15] и был включен в рекомендации ACC/АНА (Американского колледжа кардиологов/Американской ассоциации сердца) по диагностике и лечению СН как дополнительный компонент стратификации риска при ХСН (класс рекомендаций IIb, уровень доказательности B) [16]. С активизацией исследовательской деятельности и появлением большого объема разноплановой информации в 2014 году в США был основан Международный согласительный комитет по ST2, задачами которого стало обобщение имеющегося опыта и координация текущих и перспективных научных разработок.

Биология ST2

Впервые идентифицированный в 1989 году как orphanный, или «сиротский», рецептор [17], ST2 сразу же заявил о себе в качестве важного медиатора воспаления и на протяжении многих лет изучался исключительно в контексте воспалительных и аутоиммунных процессов [18–22]. В 2002 году Weinberg E. с соавт. сообщили об экспрессии ST2 в культуре кардиомиоцитов под воздействием механического стресса. Расширив свой эксперимент, эта группа исследователей обнаружила транзиторное повышение концентрации растворимой изоформы ST2 (sST2) в экспериментальной модели инфаркта миокарда у мышей, а в образцах крови больных острым инфарктом миокарда было выявлено повышение уровня sST2 через 1 сутки от начала заболевания, что аргументировало гипотезу об участии ST2 в сердечно-сосу-

дистой реакции на повреждение миокарда [23]. Несколько видоизмененным составом в 2003 году эти же авторы в журнале *Circulation* опубликовали результаты нейрогормонального подисследования в рамках крупного международного проекта PRAISE-2 (Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation 2). В ходе работы установлена тесная взаимосвязь sST2 с BNP, NT-proBNP и норадреналином. А при последующих одно- и мультивариантном анализе ST2, наряду с NPs, проявил себя самостоятельным и независимым предиктором смертности и трансплантации сердца. Это позволило выдвинуть идею о появлении нового биомаркера нейрогормональной активации у пациентов с ХСН [24]. Открытие в 2005 году неизвестного ранее цитокина семейства интерлейкинов (interleukin; IL), IL-33, в качестве лиганда рецептора ST2 [25], привело к пониманию его сигнальных путей.

Биологический «портрет» системы ST2 сложный, и ее роль при сердечно-сосудистых заболеваниях полностью не выяснена. Белок ST2 – член суперсемейства рецепторов IL-1, занимающих ключевую позицию в регуляции иммунного и противовоспалительного ответов [26].

На сегодняшний день известно, что ген, получивший название ST2, расположен на человеческой хромосоме 2q12, как часть более крупного кластера генов IL-1. Транскрипционный продукт гена – четыре изоформы, наиболее важными из которых являются трансмембранный рецептор (ST2L, или IL1RL1-b) и растворимый рецептор, который может быть обнаружен в сыворотке крови (sST2, или IL1RL1-a) [27]. Протеин ST2L состоит из 556 аминокислот, его молекулярная масса – 63358 Da; sST2 состоит из 328 аминокислот, его молекулярная масса – 36993 Da (<https://www.uniprot.org/uniprot/Q01638>). ST2L представляет собой мембраносвязанный рецептор, лигандом которому служит IL-33. Интерлейкин-33 обладает кардиопротективным эффектом, препятствуя гипертрофии миокарда и фиброзу, трансдуцированным ST2L, противодействует апоптозу кардиомиоцитов и ремоделированию сердца [28, 29]. ST2L в противовес sST2 блокирует системные биологические эффекты IL-33, выступая в качестве «рецептора-ловушки» [25]. Несмотря на большое количество исследований, посвященных sST2, до настоящего времени не установлен основной его источник в плазме у здоровых людей и пациентов с различными заболеваниями (особенно сердечной патологией) [30].

Гипотеза о роли IL-33/ST2-сигнального пути, активируемого механическим растяжением миокарда и обладающего паракринным (кардиомиоцит-фибробласт) кардиопротективным действием, что имеет важное значение в предотвращении ангиотензин II/фенилэфрин-индуцированной гипертрофии кардиомиоцитов, была подтверждена в экспериментальной

работе Sanada S. с соавт. [28]. Перегрузка давлением у мышей с дефектом системы ST2 (ST2^{-/-}; мышь с генетически обусловленным дефицитом как ST2L, так и sST2) приводила к более выраженной гипертрофии миокарда левого желудочка, растяжению камер сердца, уменьшению фракционного сокращения, прогрессированию фиброза и было сопряжено с низкой выживаемостью по сравнению с контрольной группой дикого типа. Применение же рекомбинантной формы IL-33 обладало лечебным эффектом (регресс гипертрофии, уменьшение фиброза) и способствовало улучшению выживаемости, но только в группе мышей дикого типа [28]. Несколько позже, основываясь на данных, что IL-33, связываясь с ST2L, активирует сигнальный путь транскрипционного фактора κ B (Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells, NF- κ B) и тем самым демонстрирует возможность регулировать апоптотическую гибель клеток [25, 31], Seki K. с соавт. предположили, что IL-33 может предотвратить апоптоз кардиомиоцитов после перенесенного инфаркта миокарда. Для проверки этой гипотезы они провели три крупные серии экспериментов [29]:

- *in vitro* – на культурах неонатальных кардиомиоцитов и фибробластов крыс, подвергнутых воздействию высоких концентраций перекиси водорода (H₂O₂) и гипоксии;
- *in vivo* – слепое рандомизированное исследование в модели ишемии/реперфузии миокарда на крысах. Животных рандомизировали в группы применения IL-33 в качестве лечебного средства или контроля;
- *in vivo* – слепое рандомизированное исследование в модели острого инфаркта миокарда (без реперфузии) на мышцах с использованием IL-33 в качестве лечебного средства. Животных рандомизировали в группы ST2^{-/-} или контроля (дикий тип).

По итогам работы авторский коллектив пришел к заключению, что IL-33 тормозит апоптоз кардиомиоцитов как *in vitro*, так и *in vivo*. С терапевтическим воздействием IL-33 напрямую связывалось улучшение сократительной способности сердца у крыс после ишемического/реперфузионного повреждения миокарда. К тому же защитные свойства IL-33 были блокированы у ST2^{-/-}-мышей, показывая, что IL-33 является кардиопротектором с участием ST2-сигнальных путей. Таким образом, полученные данные подчеркивают многообразие влияния IL-33 и определяют потенциальную терапевтическую роль IL-33 при остром повреждении миокарда [29]. Однако из имеющегося на сегодня мирового опыта следует, что противовоспалительные стратегии, ориентированные на модуляцию сигнальной системы IL-33/ST2, должны учитывать возможные неблагоприятные сердечно-сосудистые последствия.

sST2 и диагностика хронической сердечной недостаточности

Несмотря на активное изучение роли sST2 при СН, на сегодняшний день не получено подтверждений целесообразности его использования для диагностики систолической ХСН [13]. Тем не менее у пациентов с III–IV ФК (NYHA) уровни sST2 были статистически значимо выше, чем у больных с I–II ФК (51 нг/мл по сравнению с 25 нг/мл соответственно; $p < 0,001$). И при пороговом значении >42 нг/мл он был взаимосвязан с ухудшением функциональной активности независимо от других сердечно-сосудистых факторов риска [32]. С другой стороны, в ряде исследований получены данные о взаимосвязи концентраций sST2 с тяжестью структурных изменений в сердце [33, 34], что сформировало концептуальное мнение о возможном его участии, самостоятельно или в сочетании с другими маркерами, в разработке мер по профилактике негативного ремоделирования миокарда.

sST2 и прогноз при хронической сердечной недостаточности

Определение прогноза у пациентов с СН осуществляется с помощью клинических шкал, учитывающих установленные, по данным крупных исследований и регистров, факторы риска. В качестве наиболее стабильных и сильных предикторов выделяют: возраст, пол, ФК СН (NYHA), фракцию выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), артериальное давление, индекс массы тела, диабет, функция почек, уровень натрия, уровень BNP или NT-proBNP и переносимость физических нагрузок. Оценка таких моделей проводится, как правило, с использованием С-статистики, где равная 1 величина указывает на идеальную разграничительную способность, $>0,7$ – на хорошую, $0,6–0,7$ – на умеренную, $0,5–0,6$ – на плохую, а $0,5$ соответствует случайному выбору [35, 36]. На сегодняшний день насчитывается, по крайней мере, 64 основные прогностические модели, включающие в среднем 9 факторов риска (от 3 до 314), и более 50 их модификаций [36]. На что в такой ситуации опираться большинству практикующих врачей, которые получают громадный объем информации и не понимают, как ее применить в своей повседневной деятельности? По сути им нужны 1–2 шкалы: простые, доступные, надежные. К сожалению, сегодня даже «эталонные» шкалы (например, Seattle Heart Failure Model) обладают ограничениями, ведущими либо к переоценке риска, либо к его недооценке [35, 37], о чем свидетельствует непрекращающийся поиск «идеального» инструмента стратификации риска. Таким образом, несмотря на принципиальную значимость, оценка прогноза у пациентов с СН остается весьма непростым вопросом. В этой связи наряду с NPs (BNP или NT-proBNP) интерес представляют биомаркеры, причастные к другим,

как минимум, семи, патофизиологическим механизмам формирования и прогрессирования ХСН, способных нести ответственность за повышение риска негативных исходов, в частности, sST2. Хотя концентрация sST2 в крови значительно возрастает при воспалительных/инфекционных заболеваниях, онко- и кардиальной патологии, но в отличие от NPs не зависит от возраста, индекса массы тела или функции почек [13, 38, 39], и в этом заключаются его весомые преимущества.

Прогностическая ценность sST2 изучалась в широком диапазоне клинических условий. Тем не менее публикаций, касающихся непосредственно пациентов с ХСН, не так уж и много – по крайней мере, гораздо меньше, чем можно было ожидать, но все они предоставляют важную информацию.

В многоцентровом проспективном исследовании PHFS (Penn Heart Failure Study), охватившем 1141 амбулаторного пациента с хронической систолической СН, sST2 проявил себя мощным маркером риска смерти или трансплантации сердца. Риск негативных исходов был выше при его концентрации в крови $>36,3$ нг/мл по сравнению со значением $\leq 22,3$ нг/мл (относительный риск (ОР) 1,9; 95% доверительный интервал (ДИ): 1,3–2,9; $p=0,002$), и более отчетливо прослеживался при неишемической природе СН (ОР=1,7; 95% ДИ 1,4–2,0; $p<0,0001$), чем при ишемической (ОР=1,3; 95% ДИ: 1,0–1,6; $p=0,024$), со статистически значимой взаимосвязью ($p=0,022$). По данным ROC-анализа sST2 продемонстрировал сопоставимую ($p=0,24$) с NT-proBNP способность дифференцировать высокий и низкий риск: площадь под кривой (AUC) =0,75; 95% ДИ: 0,69–0,79 для sST2 и AUC=0,77; 95% ДИ: 0,72–0,81 для NT-proBNP). Следовательно, каждый из этих маркеров прогностически актуален, но при одновременном повышении их концентраций вероятность развития негативного исхода драматично увеличивалась (ОР=2,9; 95% ДИ: 1,8–4,6; $p<0,0001$). Включение sST2 и NT-proBNP в шкалу Seattle Heart Failure Model (SHFM, версия SHFM-D, учитывающая 13 установленных факторов риска) привело к незначимой переоценке категории риска, на основании чего рабочая группа сделала заключение, что sST2 в сочетании с NT-proBNP обеспечивают умеренное повышение точности прогноза по отношению к традиционным клиническим предикторам. Тем не менее в процессе стратификации риска sST2 может быть полезен для выявления пациентов, нуждающихся в более агрессивных стратегиях лечения [40].

О сходных результатах сообщает и группа исследователей из Испании, базируясь на данных 891 амбулаторного пациента, проходившего лечение в специализированном мультидисциплинарном отделении СН. В соответствии с представленной информацией, как sST2, так

и NT-proBNP уверенно предсказывали риск смерти ($p<0,001$ в обоих случаях) при установленных пороговых величинах 50 нг/мл для sST2 и 1829 нг/мл для NT-proBNP. Авторы подчеркивают, что одновременная оценка обоих биомаркеров придает стратификации риска большую эффективность ($p<0,001$). Прогностическая состоятельность sST2 и NT-proBNP оценивалась с помощью С-статистики. В отличие от исследования PHFS, в этой работе и sST2, и NT-proBNP выступили как самостоятельные независимые предикторы летальности при включении в модель 14 установленных факторов риска смерти ($p=0,001$ для sST2 и $p=0,04$ для NT-proBNP), причем, как видно, преимущества оказались на стороне sST2. Но в то же время, одновременное присутствие в модели обоих маркеров достоверно повышало надежность прогноза ($p<0,001$) [41].

Клиническая база крупного международного проекта CORONA (Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure) стала платформой для еще одного исследования, в котором Broch K. с соавт. (2012) рассматривали взаимосвязь sST2 с клиническими исходами у 1 449 пациентов ≥ 60 лет с систолической (ФВ ЛЖ $\leq 40\%$) СН ишемического генеза. Одновариантный анализ показал, что исходный уровень sST2 значимо ($p<0,001$ для всех случаев) был связан с первичной конечной точкой (комpositный показатель сердечно-сосудистая смерть/нефатальный инфаркт миокарда или инсульт), а также со всеми предопределенными вторичными конечными точками в исследовании CORONA (смерть от всех причин; сердечно-сосудистая смерть; внезапная сердечная смерть; смерть, связанная с ухудшением СН; коронарные события; госпитализация по поводу сердечно-сосудистых причин; госпитализация с ухудшением СН). При включении в модель установленных клинических факторов риска достоверность этих взаимосвязей осталась неизменной. Корректировка модели с добавлением NT-proBNP и С-реактивного белка привела к ослаблению связи между sST2 и первичной конечной точкой с потерей статистической значимости. Однако sST2 остался независимым предиктором смерти, связанной с ухудшением СН (ОР=1,57; 95% ДИ: 1,05–2,34; $p=0,03$); госпитализаций по поводу ухудшения СН (ОР=1,30; 95% ДИ: 1,04–1,62; $p=0,02$) и госпитализаций по поводу любой сердечно-сосудистой причины (ОР=1,28; 95% ДИ: 1,07–1,52; $p=0,006$) [42].

Еще один аспект был затронут Felker G. с соавт. (2013) в рамках крупного многоцентрового рандомизированного исследования HF-ACTION (Heart Failure: A Controlled Trial Investigating Outcomes of Exercise Training), изучавшего эффективность и безопасность физических тренировок при СН. В подгруппе из 910 амбулаторных пациентов с СН, ФВ ЛЖ $<35\%$ и II–IV ФК

(NYHA), рандомизированных в группы физических тренировок или обычного ведения, они проанализировали динамику уровней sST2 и его взаимосвязь с физической активностью и отдаленными исходами. Концентрации sST2 прогрессивно повышались с ухудшением ФК СН (NYHA). Прогностической для sST2 определена величина 35 нг/мл. Значения sST2 >35 нг/мл хотя и умеренно, но статистически значимо коррелировали с исходными показателями функциональной способности: максимальным потреблением кислорода (VO_2) ($r=-0,30$; $p<0,001$) при кардиопульмональном нагрузочном тесте и дистанцией в тесте 6-минутной ходьбы ($r=-0,22$; $p<0,001$). Высокие уровни sST2 умеренно ассоциировались с более низкими показателями качества жизни ($r=0,15$; $p<0,001$). Однофакторный анализ показал высокую корреляцию двукратного повышения исходного уровня sST2 со смертностью или госпитализацией по любой причине (ОР=1,48; $p<0,0001$), сердечно-сосудистой смертностью или госпитализацией по поводу СН (ОР=2,14; $p<0,0001$) и смертностью от всех причин (ОР=2,33; $p<0,0001$). При исходном уровне sST2 ≥ 35 нг/мл в сочетании с NT-proBNP ≥ 857 нг/мл риск смерти в отдаленном периоде увеличился в 5,6 раза. При этом статистически значимых взаимодействий между sST2 и NT-proBNP выявлено не было ($p>0,05$). В мультивариантной модели sST2 оставался независимо связанным с отдаленными исходами после последовательного включения в модель установленных факторов риска, NT-proBNP и даже показателей функциональной способности. Однако ST2 не внес дополнительного вклада для повышения точности стратификации риска по результатам С-статистики [43].

В свое время Lu J. с соавт. (2010) ввели нормативы референсных диапазонов для sST2, которые выше у мужчин (8,6–49,3 нг/мл), чем у женщин (7,2–33,5 нг/мл) [44]. Одна из миссий post hoc анализа, включившего 1650 пациентов из рандомизированного, плацебо-контролируемого, двойного слепого исследования Val-HeFT (Valsartan Heart Failure Trial) заключалась в ответе на вопрос, зависит ли прогностическая информация, предоставляемая sST2, от половой принадлежности. Исходный уровень sST2 составил в среднем $28,7 \pm 16,2$ нг/мл и был статистически значимо ($p<0,001$) выше у мужчин, чем у женщин. При этом он превосходил указанные выше референсные значения только в 9,2% и 15% случаев соответственно. Прогностической точкой для sST2 определена его концентрация <33,2 нг/мл. Исходные параметры в целом были сопоставимы между мужчинами и женщинами за исключением более тяжелого ФК СН NYHA, более выраженных клинических проявлений СН у женщин и более частого нарушения функции почек у мужчин. Несмотря на то, что уровни sST2 были значительно выше у мужчин, чем у женщин, существенных различий

в прогнозировании риска негативных исходов на основании sST2 выявлено не было, за исключением госпитализации по поводу СН – у женщин в 2 раза чаще по сравнению с мужчинами при уровне sST2 <33,2 нг/мл ($p=0,03$) [45].

Наверное, будет логичным подвести итоги по общим вопросам роли sST2 в прогнозировании риска негативных исходов у пациентов с ХСН, при помощи результатов двух крупных, недавно опубликованных работ международных группами экспертов из ведущих клиник Европы и США. Так, в 2017 году представлен мета-анализ, включивший 7 исследований и обобщивший сведения о 6 372 пациентах с ХСН. Задача его участников заключалась в достижении определенности по двум позициям: 1) взаимосвязь sST2 со смертностью от всех причин и 2) взаимосвязь sST2 со смертностью от сердечно-сосудистых причин. Несмотря на возникшие затруднения из-за высокой гетерогенности анализируемого материала, авторы убедительно показывают, что sST2 является независимым предиктором смерти от всех причин (ОР=1,75; 95% ДИ: 1,37–2,22; $p<0,001$) и смерти от сердечно-сосудистых причин (ОР=1,79; 95% ДИ: 1,22–2,63; $p<0,001$), тем самым поддерживая использование sST2 для стратификации риска смерти у амбулаторных пациентов с ХСН. Однако внимание акцентируется на том, что прогностическая сила sST2 возрастает в условиях рекомендованной на сегодня оптимальной медикаментозной терапии (ОМТ) [46].

Годом позже расширившийся исследовательский коллектив предпринял усилия по объединению информационных систем исследований, в которых sST2 в качестве предиктора негативных исходов у амбулаторных пациентов с систолической ХСН оценивался наряду с NT-proBNP и высокочувствительным тропонином Т (hs-TnT). Таким образом, стали доступны первичные данные 4268 пациентов (медиана возраста 68 лет, 75% мужчин, 65% с ишемической СН, у 87% ФВ ЛЖ <40%). При медиане периода наблюдения 2,4 года общая летальность составила 31%; смерть от сердечно-сосудистых причин – 22%; 24% были госпитализированы, по крайней мере, один раз в связи ухудшением СН. Наилучшее значение уровня sST2 для прогнозирования смерти от всех причин, смерти от сердечно-сосудистых причин и госпитализаций по поводу СН составило 28 нг/мл. Прогностическая модель включала возраст, пол, индекс массы тела, ишемическую этиологию СН, ФВ ЛЖ, ФК СН (NYHA), скорость клубочковой фильтрации, медикаментозную терапию СН, NT-proBNP и hs-TnT. Риск смерти от всех причин, сердечно-сосудистой смерти и госпитализации по поводу СН увеличился на 26, 25 и 30% соответственно при каждом удвоении показателя sST2. Таким образом, sST2 служит прогностическим критерием для трех клинически значимых конечных точек, независи-

мо от NT-proBNP, hs-TnT и клинических установленных факторов риска и, следовательно, заслуживает признания в формате компонента мультимаркерной панели [47].

Помимо прогнозирования смерти от функциональной несостоятельности миокарда, имеются данные, где sST2 рассматривается как предиктор внезапной сердечной смерти (ВСС) у пациентов с ХСН и дисфункцией ЛЖ. В небольшом исследовании «случай–контроль», включившем 36 случаев ВСС и 63 пациента контрольной группы (подобранных по возрасту, полу и ФВ ЛЖ $\leq 45\%$) из регистра MUSIC (MUerte Súbita en Insuficiencia Cardíaca), концентрации sST2 были выше ($p=0,001$) среди пациентов, которые умерли (0,23 нг/мл [интерквартильный интервал (IQR): 0,16–0,43 нг/мл]) по сравнению с группой контроля (0,12 нг/мл [IQR: 0,06–0,23 нг/мл]), и sST2 оказался прогностически значимым в отношении развития ВСС ($+0,1$ нг/мл, отношение шансов (ОШ) = 1,39; 95% ДИ: 1,09–1,78; $p=0,006$) [14]. В группе из 684 пациентов исследования MADIT-CRT (Multicenter Automated Defibrillator Implantation Trial – CRT) установлено, что серийные изменения sST2 являются предиктором желудочковых аритмий. Уровни sST2 были последовательно оценены исходно и спустя 1 год. Хотя базовые концентрации sST2 не были статистически связаны с риском желудочковых аритмий ($p>0,05$), мультивариантный анализ с включением клинических переменных (группа рандомизации, возраст, пол, диабет, блокада левой ножки пучка Гиса, ФВ ЛЖ, конечно-диастолический объем ЛЖ, показатели функции почек, базовые концентрации sST2 и BNP, а также изменения уровня BNP) показал, что каждое повышение sST2 на 10% приводило к существенному увеличению риска развития желудочковых аритмий (ОР=1,10; 95% ДИ: 1,01–1,20; $p=0,029$) и смерти или желудочковой аритмии (ОР=1,11; 95% ДИ: 1,04–1,20; $p=0,004$) [48]. Кроме того, имеются сведения, что повышение уровней sST2 $>34,93$ нг/мл (AUC=0,87; 95% ДИ: 1,7–11,1) у пациентов с ХСН после имплантации кардиовертера-дефибриллятора тесно ассоциировано со смертью от сердечно-сосудистого заболевания, декомпенсацией ХСН, острым коронарным синдром или острым нарушением мозгового кровообращения [49].

Серийное тестирование sST2 и прогноз при хронической сердечной недостаточности

Фрагментом подисследования CORONA стал анализ взаимосвязи динамики концентрации sST2 с клиническими исходами. Образцы крови получали исходно и через 3 месяца после рандомизации. У подавляющего большинства пациентов концентрация sST2 в сыворотке крови изменялась очень незначительно в течение первых 3 месяцев, хотя имелись наблюдения серьезного увеличения

или снижения значений sST2. По данным регрессионного анализа повышение sST2 не было связано с первичной конечной точкой, коронарными событиями, смертью от всех причин, смертью по поводу ухудшения СН, ВСС, смертью от сердечно-сосудистых причин или госпитализацией по любой причине. Между тем снижение уровня sST2 было ассоциировано с уменьшением риска госпитализации по поводу ухудшения СН (ОР=0,87; $p=0,02$) и госпитализации по поводу сердечно-сосудистых причин (ОР=0,88; $p=0,006$). Эти взаимосвязи не ослаблялись при проведении мультивариантного анализа. Ранее было показано, что изменение sST2 на 15,5% и более от исходного является предиктором острой декомпенсации СН [50]. Применение этого критерия при одновариантном анализе выявило взаимосвязь с госпитализацией по сердечно-сосудистым причинам ($p=0,043$), но не с какой-либо другой конечной точкой. После включения базовых переменных увеличение sST2 $\geq 15,5\%$ стало слабо, но статистически значимо ассоциироваться с первичной конечной точкой и госпитализацией по поводу сердечно-сосудистых причин [42].

Целью post hoc анализа, проведенного в пределах проспективного, контролируемого, одноцентрового исследования PROTECT (Use of NT-proBNP Testing to Guide Heart Failure Therapy in the Outpatient Setting), включившего 151 пациента с систолической СН (ФВ ЛЖ $\leq 40\%$) явилось прямое сравнение трех перспективных биомаркеров сердечно-сосудистых исходов при СН – sST2, фактора дифференцировки роста (GDF) – 15 и hsTnT с оценкой роли их серийного измерения. Взятие крови проводилось через 3, 6, и 9 месяцев. Было выявлено, что за время проведения исследования sST2 показал наибольшую динамику по сравнению с остальными. Изменение концентраций наблюдалось у 40% участников по сравнению с NT-proBNP (25%), GDF-15 (21%) и hsTnT (15%). В регрессионной модели Соx для прогнозирования сердечно-сосудистых событий базовый уровень sST2 <35 нг/мл был связан с более длительным временем до первого сердечно-сосудистого эпизода (ОР=0,30; 95% ДИ: 0,14–0,63, $p=0,002$). Более того, изменение концентрации sST2 <35 нг/мл до ≥ 35 нг/мл ассоциировалось со значимым укорочением временного интервала до первого сердечно-сосудистого события (ОР=3,64; 95% ДИ: 1,37–9,67, $p=0,009$). В итоге из анализировавшихся трех биомаркеров ST2 оказался единственным, предоставившим дополнительную прогностическую информацию при серийном тестировании. Результаты sST2, полученные через 3 и 6 месяцев, увеличили силу прогноза исходных данных ($p=0,03$ и $p=0,02$ соответственно) [34].

Прогностическое значение серийного измерения sST2 изучалось Bahuleyan С. с соавт. (2018) в проспективном многоцентровом исследовании, включившем

141 пациента с III–IV ФК СН (NYHA) и ФВ ЛЖ <50%. Клиническая оценка и сывороточные уровни sST2 проводились в пяти временных пределах: исходно, при выписке из стационара, через 1, 6 месяцев и через 1 год. Конечной точкой исследования являлся композитный показатель смерть от сердечно-сосудистой причины/повторная госпитализация по поводу ухудшения СН в течение одного года наблюдения. Конечной точки достигли 40,4% пациентов. Концентрация sST2 в исходном состоянии была достоверно выше среди пациентов с неблагоприятными событиями по сравнению с пациентами без нежелательных явлений ($p < 0,001$). ROC-анализ для базовой концентрации sST2 идентифицировал величину 49 нг/мл, как оптимальное значение для прогнозирования негативных исходов. При одно- и мультивариантном анализе продемонстрировано, что исходная концентрация sST2 является независимым предиктором негативного исхода (OR=2,046; 95% ДИ: 1,246–3,358; $p = 0,005$). Концентрация sST2 при выписке достоверно коррелировала с негативными исходами ($p < 0,001$). Авторы указывают на тесную взаимосвязь с клиническими исходами уровней sST2 и на других контрольных точках, однако данные не были представлены [51].

Весомый вклад в изучение вопросов клинической значимости серийного тестирования sST2 вносят и российские исследователи, разноплановые работы которых, в целом поддерживают данную стратегию. При этом внимания заслуживают аспекты явного преимущества sST2 по сравнению, в частности, с копептином при использовании новых биомаркеров СН (в дополнение к NT-proBNP) в долгосрочных прогностических моделях [52]; необходимость снижения уровня sST2 (<30 нг/мл или $\geq 25\%$ от исходного) для улучшения прогноза [53]; целесообразность использования мультимаркерной панели [54]. И, наконец, очень небольшая, но перспективная серия наблюдений ($n = 35$), где было продемонстрировано, что определение содержания sST2 в крови до и после теста 6-минутной ходьбы позволяет повысить специфичность и чувствительность метода стратификации риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (86,7 и 85,0% соответственно; AUC=0,86, $p < 0,0001$) [55].

sST2 и ответ на терапию при хронической сердечной недостаточности

Базирующаяся на принципах доказательной медицины ОМТ, направленная на блокаду нейрогуморальной активности, оказывает существенное влияние на улучшение клинических исходов у пациентов с ХСН [4–6]. Тем не менее имеющиеся данные свидетельствуют о том, что, как и 10–15 лет назад, многие пациенты по разным причинам (зачастую необоснованным) либо не лечатся эти-

ми препаратами, либо лечатся в дозах ниже рекомендуемых, что не дает возможности улучшить ближайшие и отдаленные перспективы для этих больных [3, 8, 56–59].

Хорошо известно, что высокие уровни специфических биомаркеров СН, в частности, BNP и NT-proBNP, служат мощными предикторами негативного прогноза [60–62], а их снижение ассоциируется с улучшением клинических результатов [63–65]. Эти работы привели к гипотезе, что серийное тестирование NPs может стать основанием для более агрессивных терапевтических подходов. Результаты ряда исследований [66–71] и нескольких мета-анализов [72–74], посвященных этой теме, оказались неоднозначными и послужили основанием для старта крупной целевой программы GUIDE-IT (Guiding Evidence Based Therapy Using Biomarker Intensified Treatment) [75]. Промежуточные результаты 894 (81% от запланированного) включенных пациентов соответствовали заранее заданным критериям неэффективности NPs-сопровождения. В этой связи принято решение о досрочном завершении исследования. Хотя GUIDE-IT и обладает несколькими важными недостатками, которые могли стать потенциальной причиной неудачи, постигшей этот проект [76], вместе с тем возникает вполне закономерный вопрос: «Может ли sST2, как биомаркер другой патофизиологической линии, оказаться успешнее в решении поставленной задачи?»

К сожалению, доступная информация очень ограничена и сводится всего лишь к нескольким публикациям. Так, в post hoc анализе исследования PROTECT изучалось влияние достижения целевых доз бета-блокаторов на клинические исходы у пациентов с ХСН в зависимости от базового уровня sST2 (низкий ≤ 35 нг/мл по сравнению с высоким > 35 нг/мл). При этом дозы всех бета-блокаторов были конвертированы в эквивалент суточной дозы метопролола сукцината (высокая ≥ 50 мг по сравнению с низкой < 50 мг). Коррекция терапии и определение уровней sST2 осуществлялись каждые 3 месяца; медиана длительности наблюдения 10 месяцев. У пациентов с низким уровнем sST2 и высокой дозой бета-блокатора количество развившихся негативных сердечно-сосудистых эпизодов было наименьшим (0,53 события; $p = 0,001$). Наиболее неблагоприятную группу представляли пациенты с исходно высокой концентрацией sST2 и низкой дозой бета-блокатора (2,08 события; $p = 0,001$) [77]. В реальной клинической практике целевые дозы бета-блокаторов используются гораздо реже по сравнению с любой исследовательской программой, и в такой ситуации определение sST2 может позволить выделить пациентов высокого риска с перспективой более агрессивной терапии бета-блокаторами.

В post hoc анализе исследования Val-HeFT уровни sST2 измерялись исходно, через 4 и 12 месяцев у пациентов, рандомизированных в группы валсартана и плаце-

бо. Достоверное стремление sST2 к повышению уровня по отношению к исходному наблюдалось в группе плацебо, в среднем 4,7 нг/мл в год; валсартан эффективно повлиял на эту тенденцию, снизив ежегодный прирост sST2 до 0,8 нг/мл ($p < 0,0001$) [45].

Несомненного внимания заслуживают данные многоцентрового, рандомизированного, двойного слепого исследования PARADIGM-HF (Prospective Comparison of ARNI With ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure), касающиеся нового комбинированного фармакологического средства для лечения пациентов с СН – ингибитора неприлизина – сакубитрила и блокатора рецепторов к ангиотензину II – валсартана (сакубитрил/валсартан; angiotensin receptor neprilysin inhibitor, ARNI). Исследование PARADIGM-HF, в котором участвовало 8399 пациентов, было завершено досрочно ввиду явных преимуществ сакубитрила/валсартана по отношению к эналаприлу в снижении риска смерти и госпитализации по поводу СН [78]. Фактически через год после публикации предварительных результатов сакубитрил/валсартан был одобрен FDA для клинического использования, а затем был включен в рекомендации по лечению пациентов с ХСН, при сохранении симптомов СН на фоне ОМТ (класс рекомендаций I, уровень доказанности B) [5, 6]. У 2002 пациентов уровни sST2 определялись исходно, через 1 и 8 месяцев после рандомизации. При сравнении между группами лечения (валсартан+сакубитрил и эналаприл) оценивались взаимосвязи между исходным уровнем sST2 и:

- 1) госпитализацией по поводу СН;
- 2) смертью от сердечно-сосудистых причин и
- 3) композитным показателем госпитализация по поводу СН/смерть от сердечно-сосудистых причин.

Влияние изменения sST2 от базового уровня до следующих контрольных точек (1 и 8 месяцев) на риск достижения каждой конечной точки оценивалось в модели пропорциональных интенсивностей Сох. Пожалуй, это первое (не исключено, что пока и единственное) из исследований, где проведен комплексный анализ предикторов повышения исходных концентраций sST2, из которых наиболее строгими и независимыми стали повышенные уровни NT-proBNP, мужской пол и фибрилляция пред-

сердий в анамнезе. Прямая взаимосвязь имела между исходными уровнями sST2 и hs-TnT ($r=0,22$; $p < 0,001$); sST2 и NT-proBNP ($r=0,26$; $p < 0,001$). Число пациентов с базовой концентрацией sST2 > 35 нг/мл было сопоставимо в группах валсартан+сакубитрил и эналаприла (41,7 и 39,7% соответственно; $p > 0,05$). После включения в прогностическую модель NT-proBNP и hs-TnT базовый sST2 оставался независимым предиктором неблагоприятных исходов. Увеличение sST2 через 1 месяц напрямую ассоциировалось с негативными последствиями ($p=0,001$, $p=0,012$ и $p=0,009$ для каждой из 3 конечных точек, соответственно), и, напротив, его снижение положительно отражалось на клинических результатах. По сравнению с больными группы эналаприла пациенты группы сакубитрила/валсартана обладали явными преимуществами в снижении концентраций sST2 при контрольном тестировании [79]. Через 8 месяцев после рандомизации снижение концентрации sST2 в большей степени наблюдалось в группе сакубитрила/валсартана по сравнению с группой эналаприла. Динамика sST2 на этой контрольной точке по отношению к исходным уровням ассоциировалась с изменениями в клинических исходах [79, 80].

Наконец, в упомянутой уже публикации подисследования CORONA имеются данные о попытке поиска взаимодействий sST2 с представителем статинов – розувастатином. Авторам не удалось выявить каких-либо взаимосвязей между приемом розувастатина и динамикой (как повышением, так и снижением) sST2 [42].

Заключение

Обобщая все вышеизложенное, sST2 можно рассматривать в качестве инструмента стратификации риска и оценки прогноза при ХСН. Комбинация sST2 с другими биомаркерами, в частности, NT-proBNP, может повысить силу прогноза. Тем не менее вопросы, связанные с серийным тестированием для оценки прогноза и контроля эффективности проводимого лечения, в т. ч. и в условиях мультимаркерной панели, нуждаются в дальнейшем изучении.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 29.08.19

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP et al. Heart Disease and Stroke Statistics–2019 Update: A Report from the American Heart Association. Circulation. 2019;139(10):e56–528. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000659
2. Maggioni AP. Epidemiology of Heart Failure in Europe. Heart Failure Clinics. 2015;11(4):625–35. DOI: 10.1016/j.hfc.2015.07.015
3. Fomin IV. Chronic heart failure in Russian Federation: what do we know and what to do. Russian journal of cardiology. 2016;8: 7–13. [Russian: Фомин И.В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать. Российский кардиологический журнал. 2016; 8:7-13. DOI: 10.15829/1560-4071-2016-8-7-13]
4. Mareev VYu., Fomin IV., Ageev FT., Begrambekova Yu.L., Vasyuk Yu.A., Garganeeva A.A. et al. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology. Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated

- (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. *Kardiologia*. 2018;58(6S): 8–164. [Russian: Марева В. Ю., Фомин И. В., Ареев Ф. Т., Бергамбекова Ю. А., Васюк Ю. А., Гарганеева А. А. и др. Клинические рекомендации ОССН–РКО–РНОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДЧН). Диагностика, профилактика и лечение. Кардиология. 2018;58(6S):8–164]. DOI: 10.18087/cardio.2475
5. 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
6. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Colvin MM et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation*. 2017;136(6): e137–61. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000509
7. Boytsov S.A. Current state and unresolved issues in the concept of neurohumoral blockade in the treatment of chronic heart failure. *Heart and vascular diseases*. 2007;2(1):42–53. [Russian: Бойцов С. А. Современное состояние и нерешенные вопросы в концепции нейрогуморальной блокады при лечении хронической сердечной недостаточности. Болезни сердца и сосудов. 2007;2(1):42–53. Доступно на: http://old.consilium-medicum.com/media/bss/07_01/12.shtml]
8. Buziashvili Yu.I., Matskeplishvili S.T., Ioshina V.I. Chronic heart failure in patients with coronary heart disease: strategic approaches to making the optimal clinical decision. – M.: NMRCCS them. A. N. Bakuleva RAMS; 2015. – 435 p. [Russian: Бузиашвили Ю. И., Мацкеплишвили С. Т., Иошина В. И. Хроническая сердечная недостаточность у больных ишемической болезнью сердца: стратегические подходы к принятию оптимального клинического решения. - М.: НИЦСХ им. А. Н. Бакулева, 2015. – 435с]. ISBN 978-5-7982-0343-7
9. Medvedeva E.A., Surkova E.A., Limareva L.V., Shchukin Yu.V. Molecular biomarkers for diagnostics, risk stratification and prediction of chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2016;21(8):86–91. [Russian: Медведева Е.А., Суркова Е.А., Лимарева Л.В., Щукин Ю.В. Молекулярные биомаркеры в диагностике, стратификации риска и прогнозировании хронической сердечной недостаточности. Российский кардиологический журнал. 2016;21(8):86–91]. DOI: 10.15829/1560-4071-2016-8-86-91
10. McKie PM, Burnett JC. NT-proBNP: The Gold Standard Biomarker in Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016;68(22):2437–9. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.10.001
11. Maisel A, Mueller C, Adams K, Anker SD, Aspromonte N, Cleland JGF et al. State of the art: Using natriuretic peptide levels in clinical practice. *European Journal of Heart Failure*. 2008;10(9):824–39. DOI: 10.1016/j.ejheart.2008.07.014
12. Ibrahim NE, Januzzi JL. Beyond Natriuretic Peptides for Diagnosis and Management of Heart Failure. *Clinical Chemistry*. 2017;63(1):211–22. DOI: 10.1373/clinchem.2016.259564
13. Magnusson C, Blankenberg S. Biomarkers for heart failure: small molecules with high clinical relevance. *Journal of Internal Medicine*. 2018;283(6):530–43. DOI: 10.1111/joim.12756
14. Pascual-Figal DA, Ordoñez-Llanos J, Tornel PL, Vázquez R, Puig T, Valdés M et al. Soluble ST2 for Predicting Sudden Cardiac Death in Patients with Chronic Heart Failure and Left Ventricular Systolic Dysfunction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;54(23):2174–9. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.07.041
15. Dieplinger B, Januzzi JL, Steinmair M, Gabriel C, Poelz W, Haltmayer M et al. Analytical and clinical evaluation of a novel high-sensitivity assay for measurement of soluble ST2 in human plasma – The Pre-sage™ ST2 assay. *Clinica Chimica Acta*. 2009;409(1–2):33–40. DOI: 10.1016/j.cca.2009.08.010
16. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Drazner MH et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62(16):e147–239. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.05.019
17. Tominaga S. A putative protein of a growth specific cDNA from BALB/c-3T3 cells is highly similar to the extracellular portion of mouse interleukin 1 receptor. *FEBS letters*. 1989;258(2):301–4. DOI: 10.1016/0014-5793(89)81679-5
18. Kuroiwa K, Arai T, Okazaki H, Minota S, Tominaga S. Identification of Human ST2 Protein in the Sera of Patients with Autoimmune Diseases. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2001;284(5):1104–8. DOI: 10.1006/bbrc.2001.5090
19. Kropf P, Bickle Q, Herath S, Klemenz R, Müller I. Organ-specific distribution of CD4+ T1/ST2+ Th2 cells in Leishmania major infection. *European Journal of Immunology*. 2002;32(9):2450–9. DOI: 10.1002/1521-4141(200209)32:9<2450::AID-IMMU2450>3.0.CO;2-O
20. Oshikawa K, Yanagisawa K, Tominaga S, Sugiyama Y. Expression and function of the ST2 gene in a murine model of allergic airway inflammation. *Clinical Experimental Allergy*. 2002;32(10):1520–6. DOI: 10.1046/j.1365-2745.2002.01494.x
21. Brunner M, Krenn C, Roth G, Moser B, Dworschak M, Jensen-Jarolim E et al. Increased levels of soluble ST2 protein and IgG1 production in patients with sepsis and trauma. *Intensive Care Medicine*. 2004;30(7):1468–1473. DOI: 10.1007/s00134-004-2184-x
22. Trajkovic V, Sweet MJ, Xu D. T1/ST2—an IL-1 receptor-like modulator of immune responses. *Cytokine & Growth Factor Reviews*. 2004;15(2–3):87–95. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2004.02.004
23. Weinberg EO, Shimp M, De Keulenaer GW, MacGillivray C, Tominaga S, Solomon SD et al. Expression and regulation of ST2, an interleukin-1 receptor family member, in cardiomyocytes and myocardial infarction. *Circulation*. 2002;106(23):2961–6. DOI: 10.1161/01.cir.0000038705.69871.d9
24. Weinberg EO, Shimp M, Hurwitz S, Tominaga S, Rouleau J-L, Lee RT. Identification of Serum Soluble ST2 Receptor as a Novel Heart Failure Biomarker. *Circulation*. 2003;107(5):721–6. DOI: 10.1161/01.CIR.0000047274.66749.FE
25. Schmitz J, Owyang A, Oldham E, Song Y, Murphy E, McClanahan TK et al. IL-33, an Interleukin-1-like Cytokine that Signals via the IL-1 Receptor-Related Protein ST2 and Induces T Helper Type 2-Associated Cytokines. *Immunity*. 2005;23(5):479–90. DOI: 10.1016/j.immuni.2005.09.015
26. Dinarello CA. The IL-1 family and inflammatory diseases. *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2002;20(5 Suppl 27):S1–13. PMID: 14989423
27. Iwahana H, Yanagisawa K, Ito-Kosaka A, Kuroiwa K, Tago K, Komatsu N et al. Different promoter usage and multiple transcription initiation sites of the interleukin-1 receptor-related human ST2 gene in UT-7 and TM12 cells. *European Journal of Biochemistry*. 1999;264(2):397–406. DOI: 10.1046/j.1432-1327.1999.00615.x
28. Sanada S, Hakuno D, Higgins LJ, Schreiter ER, McKenzie ANJ, Lee RT. IL-33 and ST2 comprise a critical biomechanically induced and cardioprotective signaling system. *Journal of Clinical Investigation*. 2007;117(6):1538–49. DOI: 10.1172/JCI30634
29. Seki K, Sanada S, Kudanova AY, Steinhilber ML, Handa V, Ganon J et al. Interleukin-33 Prevents Apoptosis and Improves Survival After Experimental Myocardial Infarction Through ST2 Signaling. *Circulation: Heart Failure*. 2009;2(6):684–91. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.873240
30. Mueller T, Dieplinger B. Soluble ST2 and Galectin-3: What We Know and Don't Know Analytically. *EJIFCC*. 2016;27(3):224–37. PMID: 27683536
31. Ho LH, Ohno T, Oboki K, Kajiura N, Suto H, Iikura M et al. IL-33 induces IL-13 production by mouse mast cells independently of IgE-Fc RI signals. *Journal of Leukocyte Biology*. 2007;82(6):1481–90. DOI: 10.1189/jlb.0407200

32. Yucel O, Gul I, Zararsiz A, Demirpence O, Yucel H, Cinar Z et al. Association of soluble ST2 with functional capacity in outpatients with heart failure. *Herz*. 2018;43(5):455–60. DOI: 10.1007/s00059-017-4590-1
33. deFilippi C, Daniels LB, Bayes-Genis A. Structural Heart Disease and ST2: Cross-Sectional and Longitudinal Associations with Echocardiography. *The American Journal of Cardiology*. 2015;115(7):S9B–63B. DOI: 10.1016/j.amjcard.2015.01.042
34. Gaggin HK, Szymonifka J, Bhardwaj A, Belcher A, De Berardinis B, Motiwala S et al. Head-to-Head Comparison of Serial Soluble ST2, Growth Differentiation Factor-15, and Highly-Sensitive Troponin T Measurements in Patients With Chronic Heart Failure. *JACC: Heart Failure*. 2014;2(1):65–72. DOI: 10.1016/j.jchf.2013.10.005
35. Belyaev F.I. Medical scores in clinical practice. Part III. Heart Failure. *Clinical Medicine*. 2017;95(1):72–7. [Russian: Беляев Ф.И. Использование шкал в клинической практике. Часть III. Сердечная недостаточность. *Клиническая медицина*. 2017;95(1):72–7]
36. Rahimi K, Bennett D, Conrad N, Williams TM, Basu J, Dwight J et al. Risk Prediction in Patients With Heart Failure Risk prediction in patients with heart failure: a systematic review and analysis. *JACC: Heart Failure*. 2014;2(5):440–6. DOI: 10.1016/j.jchf.2014.04.008
37. Krasnova O.A., Sitnikova M.Yu., Ivanov S.G., Fedotov P.A. Effectiveness of the seattle heart failure model in predicting the long-term prognosis among men with coronary heart disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2012;5:58–62. [Russian: Краснова О.А., Ситникова М.Ю., Иванов С.Г., Федотов П.А. Эффективность Сиэттаской модели выживаемости при ХСН для определения долгосрочного прогноза мужчин с ишемической болезнью. *Российский кардиологический журнал*. 2012;5:58–62]
38. Dyleva Yu.A., Gruzdeva O.V., Akbasheva O.E., Uchasova E.G., Barbarash O.L. The physiologic and pathophysiologic role of stimulating growth factor ST2. *Russian Clinical Laboratory Diagnostics*. 2017;62(10):599–605. [Russian: Дылева Ю.А., Груздева О.В., Акбашева О.Е., Учасова Е.Г., Барбараш О.Л. Физиологическая и патофизиологическая роль стимулирующего фактора роста ST2. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2017;62(10):599–605]
39. Kopeva K.V., Grakova E.V., Teplyakov A.T. New biomarkers of heart failure: diagnostic and prognostic value of NT-proBNP and interleukin receptor family member ST2. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2018;7(1):94–101. [Russian: Копьева К.В., Гракова Е.В., Тепляков А.Т. Новые маркеры сердечной недостаточности: значение для диагностики и прогнозирования NT-proBNP и интерлейкиновых рецепторов – членов семейства ST2. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2018;7(1):94–101]. DOI: 10.17802/2306-1278-2018-7-1-94-101
40. Ky B, French B, McCloskey K, Rame JE, McIntosh E, Shahi P et al. High-Sensitivity ST2 for Prediction of Adverse Outcomes in Chronic Heart Failure. *Circulation: Heart Failure*. 2011;4(2):180–7. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.110.958223
41. Bayes-Genis A, de Antonio M, Galán A, Sanz H, Urrutia A, Cabanes R et al. Combined use of high-sensitivity ST2 and NT-proBNP to improve the prediction of death in heart failure. *European Journal of Heart Failure*. 2012;14(1):32–8. DOI: 10.1093/eurjhf/hfr156
42. Broch K, Ueland T, Nymo SH, Kjekshus J, Hulthe J, Muntendam P et al. Soluble ST2 is associated with adverse outcome in patients with heart failure of ischaemic aetiology. *European Journal of Heart Failure*. 2012;14(3):268–77. DOI: 10.1093/eurjhf/hfs006
43. Felker GM, Fiuzat M, Thompson V, Shaw LK, Neely ML, Adams KF et al. Soluble ST2 in Ambulatory Patients with Heart Failure: Association With Functional Capacity and Long-Term Outcomes. *Circulation: Heart Failure*. 2013;6(6):1172–9. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.000207
44. Lu J, Snider JV, Grenache DG. Establishment of reference intervals for soluble ST2 from a United States population. *Clinica Chimica Acta*. 2010;411(21–22):1825–6. DOI: 10.1016/j.cca.2010.07.014
45. Anand IS, Rector TS, Kuskowski M, Snider J, Cohn JN. Prognostic Value of Soluble ST2 in the Valsartan Heart Failure Trial. *Circulation: Heart Failure*. 2014;7(3):418–26. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.001036
46. Aimò A, Vergaro G, Passino C, Ripoli A, Ky B, Miller WL et al. Prognostic Value of Soluble Suppression of Tumorigenicity-2 in Chronic Heart Failure. *JACC: Heart Failure*. 2017;5(4):280–6. DOI: 10.1016/j.jchf.2016.09.010
47. Emdin M, Aimò A, Vergaro G, Bayes-Genis A, Lupón J, Latini R et al. sST2 Predicts Outcome in Chronic Heart Failure Beyond NT-proBNP and High-Sensitivity Troponin T. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;72(19):2309–20. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.08.2165
48. Skali H, Gerwien R, Meyer TE, Snider JV, Solomon SD, Stolen CM. Soluble ST2 and Risk of Arrhythmias, Heart Failure, or Death in Patients with Mildly Symptomatic Heart Failure: Results from MADIT-CRT. *Journal of Cardiovascular Translational Research*. 2016;9(5–6):421–8. DOI: 10.1007/s12265-016-9713-1
49. Teplyakov A.T., Tarasov N.I., Isakov L.K., Grakova E.V., Sinkova M.N., Kopieva K.V. et al. Prognosis of cardiovascular events after implantation of a cardioverterdefibrillator in patients with chronic heart failure: the value of increasing concentration of endothelin-1 and soluble forms of ST2 protein in blood plasma. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2018;17(3):140–50. [Russian: Тепляков А. Т., Тарасов Н. И., Исаков Л. К., Гракова Е. В., Синькова М. Н., Копьева К. В. и др. Прогноз сердечно-сосудистых событий после имплантации кардиовертера-дефибриллятора пациентам с хронической сердечной недостаточностью: значение повышения концентрации эндотелина-1 и растворимой формы белка ST2 в плазме крови. *Бюллетень сибирской медицины*. 2018;17(3):140–50]. DOI: 10.20538/1682-0363-2018-3-140-150
50. Boisot S, Beede J, Isakson S, Chiu A, Clopton P, Januzzi J et al. Serial Sampling of ST2 Predicts 90-Day Mortality Following Destabilized Heart Failure. *Journal of Cardiac Failure*. 2008;14(9):732–8. DOI: 10.1016/j.cardfail.2008.06.415
51. Bahuleyan CG, Alummoottil GK, Abdullakutty J, Lordson AJ, Babu S, Krishnakumar VV et al. Prognostic value of soluble ST2 biomarker in heart failure patients with reduced ejection fraction – A multicenter study. *Indian Heart Journal*. 2018;70(Suppl 1):S79–84. DOI: 10.1016/j.ihj.2017.09.010
52. Skvortsov A.A., Protasov V.N., Narusov O.Yu., Koshkina D.E., Osolovskaya Yu.F., Kuznetsova T.V. et al. Head to Head Comparison of Suppression of Tumorigenicity 2 and Copeptin Significance for Prognosis of Patients After Acute Heart Failure Decompensation. *Kardiologiya*. 2017;17(9):20–33. [Russian: Скворцов А.А., Протасов В.Н., Нарусов О.Ю., Кошкина Д.Е., Осмоловская Ю.Ф., Кузнецова Т.В. и др. Растворимый рецептор подавления опухоленности 2-го типа против копептина: прямое сравнение значения определения новых биомаркеров для прогноза у больных с декомпенсированной сердечной недостаточностью. *Кардиология*. 2017;57(9):20–33]. DOI: 10.18087/cardio.2017.9.10028
53. Skvortsov A. A., Narusov O. Yu., Muksinova M. D., Protasov V.N., Protasova D. E., Kuznetsova T. V. et al. Clinical significance of serial biomarkers activity determination after acute heart failure decompensation: sST2 NT-proBNP role during long-term follow-up. *Kardiologiya*. 2018;58(12S): 27–41. [Russian: Скворцов А.А., Нарусов О.Ю., Муksiнова М.Д., Протасов В.Н., Протасова Д.Е., Кузнецова Т.В. и др. Клиническое значение серийного определения активности современных биомаркеров у больных после декомпенсации сердечной недостаточности: роль sST2 и NT-proBNP при длительном наблюдении. *Кардиология*. 2018;58(12S):27–41]. DOI: 10.18087/cardio.2634
54. Protasov V.N., Narusov O. Yu., Skvortsov A. A., Protasova D. E., Kuznetsova T. V., Petrukhina A. A. et al. Multimarker Approach in Risk Stratification of Patients with Decompensated Heart Failure. *Kardiologiya*. 2019;59(1S): 53–64. [Russian: Протасов В.Н., Нарусов О.Ю., Скворцов А.А., Протасова Д.Е., Кузнецова Т.В., Петрухина А.А. и др. Многомаркерный подход в стратификации риска у больных с декомпенсированной сердечной недостаточностью. *Кардиология*. 2019;59(1S):53–64]. DOI: 10.18087/cardio.2637
55. Grakova E.V., Kopieva K.V., Teplyakov A.T., Ogurkova O.N., Soldatenko M.V., Garganeeva A.A. Clinical use of the new biomar-

- ker ST2 in patients with chronic heart failure of ischemic genesis: an exercise test. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2019;18(4):12–8. [Russian: Гракова Е. В., Копьева К. В., Тепляков А. Т., Огуркова О. Н., Солдатенко М. В., Гарганеева А. А. Возможности клинического применения нового биомаркера ST2 у больных с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза: тест с физической нагрузкой. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019;18(4):12–8]. DOI: 10.15829/1728-8800-2019-4-12-18
56. Lee DS. Risk-Treatment Mismatch in the Pharmacotherapy of Heart Failure. *JAMA*. 2005;294(10):1240. DOI: 10.1001/jama.294.10.1240
57. Fonarow GC, Albert NM, Curtis AB, Stough WG, Gheorghiade M, Heywood JT et al. Improving Evidence-Based Care for Heart Failure in Outpatient Cardiology Practices: Primary Results of the Registry to Improve the Use of Evidence-Based Heart Failure Therapies in the Outpatient Setting (IMPROVE HF). *Circulation*. 2010;122(6):585–96. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.934471
58. Greene SJ, Butler J, Albert NM, DeVore AD, Sharma PP, Duffy CI et al. Medical Therapy for Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;72(4):351–66. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.04.070
59. Bozkurt B. Reasons for Lack of Improvement in Treatment with Evidence-Based Therapies in Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;73(19):2384–7. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.03.464
60. Anand IS, Fisher LD, Chiang Y-T, Latini R, Masson S, Maggioni AP et al. Changes in brain natriuretic peptide and norepinephrine over time and mortality and morbidity in the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *Circulation*. 2003;107(9):1278–83. DOI: 10.1161/01.cir.0000054164.99881.00
61. Hartmann F, Packer M, Coats AJS, Fowler MB, Krum H, Mohacsi P et al. Prognostic Impact of Plasma N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide in Severe Chronic Congestive Heart Failure: A Substudy of the Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) Trial. *Circulation*. 2004;110(13):1780–6. DOI: 10.1161/01.CIR.0000143059.68996.A7
62. Cleland JGF, McMurray JJV, Kjekshus J, Cornel JH, Dunselman P, Fonseca C et al. Plasma Concentration of Amino-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide in Chronic Heart Failure: Prediction of Cardiovascular Events and Interaction with the Effects of Rosuvastatin. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;54(20):1850–9. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.06.041
63. Frantz RP, Olson LJ, Grill D, Moualla SK, Nelson SM, Nobrega TP et al. Carvedilol therapy is associated with a sustained decline in brain natriuretic peptide levels in patients with congestive heart failure. *American Heart Journal*. 2005;149(3):541–7. DOI: 10.1016/j.ahj.2004.07.036
64. Masson S, Latini R, Anand IS, Barlera S, Angelici L, Vago T et al. Prognostic Value of Changes in N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide in Val-HeFT (Valsartan Heart Failure Trial). *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;52(12):997–1003. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.04.069
65. Zile MR, Claggett BL, Prescott MF, McMurray JJV, Packer M, Rouleau JL et al. Prognostic Implications of Changes in N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide in Patients with Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016;68(22):2425–36. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.09.931
66. Troughton RW, Frampton CM, Yandle TG, Espine EA, Nicholls MG, Richards AM. Treatment of heart failure guided by plasma aminoterminal brain natriuretic peptide (N-BNP) concentrations. *The Lancet*. 2000;355(9210):1126–30. DOI: 10.1016/S0140-6736(00)02060-2
67. Lainchbury JG, Troughton RW, Strangman KM, Frampton CM, Pilbrow A, Yandle TG et al. N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide-Guided Treatment for Chronic Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;55(1):53–60. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.02.095
68. Pfisterer M, Buser P, Rickli H, Gutmann M, Erne P, Rickenbacher P et al. BNP-Guided vs Symptom-Guided Heart Failure Therapy: The Trial of Intensified vs Standard Medical Therapy in Elderly Patients with Congestive Heart Failure (TIME-CHF) Randomized Trial. *JAMA*. 2009;301(4):383–92. DOI: 10.1001/jama.2009.2
69. Berger R, Moertl D, Peter S, Ahmadi R, Huelsmann M, Yamuti S et al. N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide-Guided, Intensive Patient Management in Addition to Multidisciplinary Care in Chronic Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;55(7):645–53. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.08.078
70. Eurlings LWM, van Pol PEJ, Kok WE, van Wijk S, Lodewijks-van der Bolt C, Balk AHMM et al. Management of chronic heart failure guided by individual N-terminal pro-B-type natriuretic peptide targets: results of the PRIMA (Can PRO-brain-natriuretic peptide guided therapy of chronic heart failure improve heart failure morbidity and mortality?) study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;56(25):2090–100. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.07.030
71. Januzzi JL, Rehman SU, Mohammed AA, Bhardwaj A, Barajas L, Barajas J et al. Use of amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide to guide outpatient therapy of patients with chronic left ventricular systolic dysfunction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;58(18):1881–9. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.03.072
72. Felker GM, Hasselblad V, Hernandez AF, O'Connor CM. Biomarker-guided therapy in chronic heart failure: A meta-analysis of randomized controlled trials. *American Heart Journal*. 2009;158(3):422–30. DOI: 10.1016/j.ahj.2009.06.018
73. Porapakkham P. B-Type Natriuretic Peptide-Guided Heart Failure Therapy: A Meta-analysis. *Archives of Internal Medicine*. 2010;170(6):507–14. DOI: 10.1001/archinternmed.2010.35
74. Troughton RW, Frampton CM, Brunner-La Rocca H-P, Pfisterer M, Eurlings LWM, Erntell H et al. Effect of B-type natriuretic peptide-guided treatment of chronic heart failure on total mortality and hospitalization: an individual patient meta-analysis. *European Heart Journal*. 2014;35(23):1559–67. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu090
75. Felker GM, Ahmad T, Anstrom KJ, Adams KF, Cooper LS, Ezekowitz JA et al. Rationale and Design of the GUIDE-IT Study: Guiding Evidence Based Therapy Using Biomarker Intensified Treatment in Heart Failure. *JACC: Heart Failure*. 2014;2(5):457–65. DOI: 10.1016/j.jchf.2014.05.007
76. Felker GM, Anstrom KJ, Adams KF, Ezekowitz JA, Fiuzat M, Houston-Miller N et al. Effect of Natriuretic Peptide-Guided Therapy on Hospitalization or Cardiovascular Mortality in High-Risk Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017;318(8):713–20. DOI: 10.1001/jama.2017.10565
77. Gaggin HK, Motiwala S, Bhardwaj A, Parks KA, Januzzi JL. Soluble Concentrations of the Interleukin Receptor Family Member ST2 and β -Blocker Therapy in Chronic Heart Failure. *Circulation: Heart Failure*. 2013;6(6):1206–13. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.000457
78. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR et al. Angiotensin-niprilysin Inhibition versus enalapril in heart failure. *New England Journal of Medicine*. 2014;371(11):993–1004. DOI: 10.1056/NEJMoa1409077
79. O'Meara E, Prescott MF, Claggett B, Rouleau JL, Chiang L-M, Solomon SD et al. Independent Prognostic Value of Serum Soluble ST2 Measurements in Patients With Heart Failure and a Reduced Ejection Fraction in the PARADIGM-HF Trial (Prospective Comparison of ARNI With ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure). *Circulation: Heart Failure*. 2018;11(5):e004446. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.004446
80. Zile MR, O'Meara E, Claggett B, Prescott MF, Solomon SD, Swedberg K et al. Effects of Sacubitril/Valsartan on Biomarkers of Extracellular Matrix Regulation in Patients with HFrEF. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;73(7):795–806. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.11.042

Завадовский К. В., Мишкина А. И., Лебедев Д. И.,
Гуля М. О., Варламова Ю. В., Лишманов Ю. Б., Попов С. В.

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН, Россия

Сцинтиграфия миокарда с ^{123}I -МИБГ в оценке прогноза хронической сердечной недостаточности и эффективности сердечной ресинхронизирующей терапии

Одним из методов лечения больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН) является сердечная ресинхронизирующая терапия (СРТ), которая позволяет снизить смертность в когорте пациентов данного профиля. Сцинтиграфическое исследование симпатической иннервации миокарда позволяет оценить прогноз заболевания и эффективность интервенционного лечения больных ХСН. В основе метода лежит использование радиофармпрепарата ^{123}I -метайодбензилгуанидина (^{123}I -МИБГ), который является структурным аналогом норадреналина и способен избирательно накапливаться в симпатических нервных окончаниях. Данный обзор включает в себя краткое описание метаболизма норадреналина и фармакокинетики ^{123}I -МИБГ в симпатическом нервном окончании, краткое описание методики проведения исследования, а также клиническую значимость данного метода у пациентов с ХСН. Особое внимание уделено возможностям применения данного метода у пациентов с тяжелой ХСН до и после проведения СРТ.

Ключевые слова ^{123}I -МИБГ; сердечная недостаточность; кардиоресинхронизирующая терапия; СРТ

Для цитирования Zavodovsky K. V., Mishkina A. I., Lebedev D.I., Gulya M. O., Varlamova Yu. V., Lishmanov Yu. B. et al. ^{123}I -MIBG scintigraphy in the assessment of heart failure prognosis and effectiveness of cardiac resynchronization therapy. *Kardiologiya*. 2020;60(2):122–130. [Russian: Завадовский К. В., Мишкина А. И., Лебедев Д. И., Гуля М. О., Варламова Ю. В., Лишманов Ю. Б. и др. Сцинтиграфия миокарда с ^{123}I -МИБГ в оценке прогноза хронической сердечной недостаточности и эффективности сердечной ресинхронизирующей терапии. *Кардиология*. 2020;60(2):122–130]

Автор для переписки Мишкина Анна Ивановна. E-mail: anna123.2013@gmail.com

Введение

Проблема хронической сердечной недостаточности (ХСН) является одной из ведущих в современной кардиологии. В этой группе пациентов смертность и частота госпитализаций остаются высокими [1–4]. Рост популяции больных с низкой фракцией выброса левого желудочка (ЛЖ) обусловлен увеличением продолжительности жизни населения, что, в свою очередь, связано с успехами современной терапии и реабилитации [5].

Одним из эффективных способов лечения ХСН является сердечная ресинхронизирующая терапия (СРТ). Согласно рекомендациям Общества специалистов по сердечной недостаточности, Российского кардиологического общества и Российского научного медицинского общества терапевтов данный метод показан пациентам с ХСН II–IV функционального класса (ФК), на оптимальной медикаментозной терапии, со сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) ($\leq 35\%$), при наличии блокады левой ножки пучка Гиса (БЛНПГ) и шириной комплекса QRS ≥ 130 мс. Кроме того, СРТ может быть показана пациентам с морфологией QRS, отличной от БЛНПГ, продолжительностью ≥ 150 мс [6]. В ряде рандомизированных клинических исследований было показано, что СРТ, проводимая на фоне медикаментозной терапии, увеличивает выживаемость больных с высоким ФК ХСН, повышает качество жизни и улучшает систолическую функцию сердца [7, 8].

Известно, что снижение сократимости сердечной мышцы при ХСН ассоциировано с повышением активности симпатической нервной системы, что приводит к еще большему ухудшению насосной функции сердца [9]. В целом ряде работ [10] показано, что состояние симпатической иннервации сердца во многом детерминирует динамику состояния больных ХСН, что определяет актуальность и значимость изучения данного компонента патогенеза ХСН.

Методы радионуклидной визуализации симпатических элементов сердца успешно используют для оценки прогноза [11], эффективности лечения, риска возникновения желудочковых аритмий [12] и внезапной сердечной смерти [13]. Одним из наиболее востребованных диагностических препаратов для оценки симпатической иннервации сердца считается метайодбензилгуанидин, меченный йодом-123 (^{123}I -МИБГ) [14, 15], который способен избирательно аккумулироваться непосредственно в симпатических нервных терминалях [16–18].

В настоящем обзоре представлено патофизиологическое обоснование использования сцинтиграфии сердца с ^{123}I -МИБГ у больных ХСН, а также некоторые детали выполнения и клинической интерпретации результатов этого исследования в процессе определения показаний для СРТ.

При подготовке обзора были использованы базы данных PubMed, Web of Science, ScienceDirect, Elibrary; поиск проводился без ограничений по дате публикации по следующим

ключевым словам: *metaiodobenzylguanidine*, ^{123}I -MIBG; *heart failure, resynchronization therapy, CRT*; ^{123}I -МИБГ, сердечная недостаточность, сердечная ресинхронизирующая терапия, СРТ, кардиоресинхронизирующая терапия (КРТ).

В литературе встречается использование различных показателей для определения ответа на СРТ. Из них выделяют клинические, эхокардиографические (ЭхоКГ) показатели и их комбинации. Среди клинических критериев ответа на СРТ наиболее часто используемые: снижение ФК по NYHA ≥ 1 , улучшение результатов теста 6-минутной ходьбы $\geq 25\%$ или на 10%, снижение количества баллов в шкале оценки качества жизни $\geq 15\%$. Наиболее часто используемые ЭхоКГ показатели: снижение конечно-систолического объема левого желудочка $\geq 15\%$, увеличение ударного объема $\geq 15\%$, увеличение ФВ ЛЖ $\geq 5\%$ или $\geq 15\%$ [19]. Кроме того, в исследовании PROSPECT [20] была выделена категория «суперреспондеров» – пациентов, которые ответили приростом ФВ ЛЖ более чем на 15%, а также отрицательных респондеров – пациентов, у которых на фоне СРТ показатели ФВ ЛЖ значительно снизились.

Отсутствие общепринятых критериев ответа на СРТ и низкая согласованность между ними затрудняют возможность обобщения результатов исследований. Кроме того, было показано, что меньшая степень обратного ремоделирования на фоне СРТ не всегда говорит о меньшем положительном влиянии данного вида лечения на прогноз пациентов. Так, в исследовании CARE-HF [21] у пациентов с ишемической болезнью сердца, после СРТ отмечалась меньшая степень обратного ремоделирования, чем у пациентов без ишемической болезни сердца, но улучшение прогноза на фоне СРТ было одинаковым.

За последние годы было проведено большое число исследований, направленных на поиск дополнительных критериев отбора пациентов на СРТ. Роль ЭхоКГ параметров механической диссинхронии в предсказании положительного ответа на СРТ была опровергнута результатами ряда исследований [22, 23]. Однако другие авторы продемонстрировали положительную взаимосвязь диссинхронии ЛЖ с позитивным клиническим эффектом СРТ [24]. Особое внимание было уделено методам лучевой диагностики для определения групп пациентов, у которых СРТ будет эффективна [25–27]. В ряде работ была показана возможность методов сердечно-сосудистой визуализации выделять пациентов с наибольшей вероятностью обратного ремоделирования ЛЖ через 6 месяцев после СРТ [28–30]. В то же время необходимо отметить, что у некоторых пациентов обратное ремоделирование происходит в более поздние сроки [31, 32].

Фармакокинетика ^{123}I -МИБГ

Для правильной интерпретации скинтиграфической семиотики нарушений симпатической активности (СА)

сердца, важным является понимание метаболизма норадреналина (НА) и принцип работы адренергического нервного окончания [33, 34].

Основой интранейронального синтеза НА является аминокислота L-тирозин, которая при помощи тирозингидроксилазы преобразуется в диоксифенилаланин (ДОФА). Далее ДОФА конвертируется в дофамин посредством декарбоксилазы ароматических L-аминокислот. Дофамин может либо метаболизироваться моноаминоксидазой (МАО) или транспортироваться в везикулы посредством моноаминтранспортного белка, где он (дофамин) превращается в НА за счет работы дофамин- β -гидроксилазы.

Норадреналин является основным нейротрансмиттером, который посредством экзоцитоза высвобождается из пресинаптического нервного окончания в синаптическую щель, где стимулирует β_1 -адренорецепторы на постсинаптической мембране, а также расположенные на пресинаптической мембране $\alpha_2\text{a}$ - и $\alpha_2\text{c}$ -адренорецепторы, что ингибируют его высвобождение. Активация β_1 -адренорецепторов приводит к повышению уровня циклического аденозинмонофосфата, который активирует протеинкиназу-A и поступление кальция в кардиомиоцит.

Клиренс НА из синаптической щели происходит за счет обратного нейронального захвата в пресинаптическое нервное окончание, что осуществляется посредством транспортного белка норадреналина-1 (первый путь накопления НА в тканях). Внутри нервного окончания НА транспортируется обратно в везикулы посредством работы моноаминтранспортного белка или метаболизируется (МАО).

Альтернативным путем клиренса НА из синаптической щели является его пассивный транспорт в клетки через постсинаптическую мембрану (второй путь накопления НА в тканях), где он метаболизируется катехол-О-метилтрансферазой (КОМТ).

Группой ученых под руководством Wieland D. [35] из медицинского центра Университета Мичигана (США) в начале 80-х годов прошлого столетия был разработан радиофармпрепарат (РФП) ^{123}I -МИБГ. Его синтез был осуществлен на основе гуанетидина – симпатолитика, угнетающего передачу возбуждения в адренергических нейронах. ^{123}I -МИБГ является структурным аналогом НА, и его аккумуляция в сердце происходит как за счет первого, так и второго путей накопления. Однако, в отличие от НА, ^{123}I -МИБГ не инактивируется МАО и КОМТ и не взаимодействует с β -адренорецепторами на постсинаптической мембране. В силу указанных причин ^{123}I -МИБГ способен накапливаться в пресинаптическом нервном окончании с последующим медленным выведением, не проявляя функции нейротрансмиттера.

Выполнение исследования и интерпретация результатов скintiграфии с ^{123}I -МИБГ

Методика выполнения скintiграфии с ^{123}I -МИБГ подробно представлена в рекомендациях Европейского общества ядерной медицины [36]. В связи с этим в данном разделе будет представлена только информация, необходимая для понимания нижеизложенных данных о клиническом использовании ^{123}I -МИБГ. Методика скintiграфии миокарда с ^{123}I -МИБГ включает внутривенное введение РФП в дозе 111–370 МБк. Симпатическую активность сердца оценивают по протоколу раннего и отсроченного сканирования: через 15 минут и через 4 часа после введения РФП соответственно [36, 37].

Полуколичественными показателями, характеризующими накопление ^{123}I -МИБГ в сердце, являются:

- индекс сердце/средостение (Heart/Mediastinum; Н/М), который отражает общее накопление РФП в сердце (или общую симпатическую активность сердца). При этом ранний индекс Н/М отражает накопление ^{123}I -МИБГ в клетке путем активного и пассивного транспорта (за счет первого и второго путей накопления). Поздний индекс Н/М позволяет оценить специфическую нейрональную аккумуляцию ^{123}I -МИБГ (только за счет первого пути накопления);
- скорость вымывания (Washout Rate; WR) индикатора – разница между накоплением ^{123}I -МИБГ на раннем и на отсроченном сканах, которая определяется особенностями конкурентного накопления ^{123}I -МИБГ и НА в миокарде, позволяя судить о состоянии его симпатического тонуса [36].

Вычисление указанных индексов при планарном сканировании сердца у пациентов с ХСН имеет высокие показатели внутри- и межоператорской воспроизводимости [38].

Особенность этих двух индексов заключается в том, что они, являясь глобальными маркерами симпатического тонуса сердца, не отражают регионарной гетерогенности накопления ^{123}I -МИБГ. Регионарное нарушение аккумуляции ^{123}I -МИБГ в сердце оценивают на полярных картах с использованием индекса SMS (summed MIBG score) [39].

При использовании данного подхода необходимо помнить, что сегмент с «наилучшей» иннервацией, принимаемый за 100%, может не быть истинно нормальным в связи с общим снижением СА сердца (по аналогии с феноменом сбалансированной ишемии при использовании перфузионной скintiграфии миокарда) [40, 41].

Определенные методические сложности в оценке индекса Н/М связаны с использованием различных коллиматоров, что определяет межцентровую вариабельность данного индекса. Необходимо отметить, что значения индекса Н/М, полученные на низкоэнергетических колли-

маторах, ниже таковых при использовании коллиматоров для средних энергий [36]. Использование последних позволяет устранить эффект комптоновского рассеивания, что положительно сказывается на качестве изображения.

Роль скintiграфии сердца с ^{123}I -МИБГ при ХСН

Повышение тонуса симпатической системы у пациентов с ХСН способствует прогрессированию заболевания, развитию жизнеугрожающих аритмий и внезапной сердечной смерти [42].

Было установлено, что у пациентов с тяжелой ХСН даже в условиях функционального покоя уровень высвобождения НА более чем в 50 раз выше [43] по сравнению с таковым у здоровых лиц на фоне максимальной физической нагрузки [33, 44]. При этом происходит снижение его обратного нейронального захвата (за счет нарушения работы транспортного белка НА-1 [45]). Эти процессы приводят к снижению чувствительности β -адренорецепторов на постсинаптической мембране, нарушению транспорта НА в нервном окончании, усугублению нарушения сократительной функции сердца. Таким образом, повышение СА изначально носит компенсаторный характер, но по мере прогрессирования СН приводит к нейрогормональным и структурным изменениям миокарда.

Проведенные многоцентровые исследования [11, 46] доказали прогностическую значимость скintiграфии с ^{123}I -МИБГ у больных ХСН.

В мета-анализе, опубликованном Verberne Н. и соавторами [46], были приведены результаты 18 исследований, включающих 1755 пациентов с ХСН. Было показано, что больные с низким индексом Н/М и высокой скоростью вымывания ^{123}I -МИБГ из миокарда имеют впоследствии достоверно худший прогноз по сравнению с пациентами, у которых показатели СА сердца были в пределах нормы. Иными словами, величину и динамику аккумуляции ^{123}I -МИБГ в сердце больных ХСН следует считать информативными прогностическими критериями течения ХСН: отсроченный индекс Н/М менее 1,98 был значимо ассоциирован с высоким риском развития неблагоприятных сердечных событий (НСС), а его значение менее 1,82 – с риском сердечной смерти.

Многоцентровое исследование ADMIRE-HF [11] оценивало возможности визуализации симпатической системы сердца для оценки рисков развития неблагоприятного прогноза у больных ХСН. Исследование включило 961 пациента с ХСН II/III ФК (NYHA) и ФВ ЛЖ <35%. Всем пациентам проводили скintiграфию миокарда с ^{123}I -МИБГ и в дальнейшем, в течение двух лет отслеживали развитие НСС: внезапная сердечная смерть, прогрессирование ХСН, появление жизнеугрожающих аритмий. Было установлено, что возникновение НСС достоверно чаще наблюдалось при значении индекса Н/М $\leq 1,6$. При этом

прогностическая значимость данного показателя не зависела от других маркеров тяжести ХСН (ФВ ЛЖ, уровень мозгового натрийуретического пептида, демографические параметры и др.). Кроме того, была выявлена статистически значимая взаимосвязь между временем наступления неблагоприятных событий и величиной индекса Н/М.

Особенностью указанных исследований является то, что в них были включены пациенты как с незначительными (NYHA ФК I/II), так и выраженными (NYHA ФК III) проявлениями ХСН. Кроме того, авторы данных публикаций не проводили оценку состояния СА сердца в зависимости от этиологии ХСН.

Известно, что этиология ХСН детерминирует выраженность нарушения перфузии, сократимости и СА сердца при ХСН [47, 48]. Вопросам прогностической оценки результатов сцинтиграфии с ^{123}I -МИБГ при ХСН в зависимости от ишемического или неишемического генеза патологии посвящено небольшое число исследований с неоднозначными результатами. Так, Wakabayashi T. и соавторы [49] показали, что отсроченный индекс Н/М обладает статистически значимым прогностическим значением в отношении сердечной смертности у пациентов с ХСН независимо от этиологии заболевания. Пороговое значение индекса Н/М, по их данным, составило 1,82. Все это указывает на то, что нарушение СА имеет сходное прогностическое значение независимо от этиологии ХСН.

Влияние этиологии ХСН (ишемической и неишемической) на частоту развития негативных исходов также было рассмотрено в мета-анализе [50], посвященном поиску прогностических критериев возникновения НСС. В указанное исследование было включено 636 пациентов с ХСН из 6 одно- и многоцентровых исследований, выполненных в Европе и США. Была показана прогностическая значимость отсроченного Н/М в определении возникновения всех НСС, кроме аритмий. Авторы не выявили значимого влияния этиологии ХСН на прогноз.

Многие авторы отмечают тот факт, что индексы Н/М и WR, являясь глобальными, не отражают региональных особенностей СА сердца. Так, в работе Clements I. с соавт., у 938 пациентов с ХСН, включенных в исследование ADMIRE-HF, были исследованы различия глобальных и регионарных нарушений иннервации и перфузии миокарда в зависимости от ишемической ($n=619$) и неишемической ($n=319$) природы ХСН [51]. Авторами было отмечено, что регионарное снижение иннервации более 50% миокарда ассоциировано с высоким риском сердечной смерти в обеих группах пациентов. У пациентов с ишемическим генезом ХСН наибольшую прогностическую значимость имел размер дефекта перфузии, в то время как при неишемической природе ХСН наибольшую ассоциацию с частотой сердечной смерти показало несоответ-

ствие между протяженностью дефекта накопления перфузионного агента и ^{123}I -МИБГ.

Информативность индекса регионарной скорости вымывания для прогнозирования внезапной сердечной смерти у пациентов с ХСН изучали Yamamoto H. и соавт. [52]. Ими было показано, что пациенты, которых постигла внезапная сердечная смерть, отличались более низкими исходными значениями отсроченного индекса Н/М в сочетании с повышенными глобальным и регионарным индексами WR по сравнению с теми лицами, у которых данного осложнения зафиксировано не было. При этом авторы обращают внимание на то, что наиболее выраженным неблагоприятным прогностическим значением обладало сочетание повышенной глобальной и регионарной скоростей вымывания ^{123}I -МИБГ. Риски развития внезапной сердечной смерти у таких пациентов были в шесть раз выше, чем у пациентов с нарушением только регионарной скорости вымывания и в три раза выше, чем у пациентов с изолированным нарушением глобальной скорости вымывания.

В ряде работ показано, что сцинтиграфия с ^{123}I -МИБГ может быть использована для определения эффективности фармакотерапии ХСН. Известно, что ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), β -блокаторы и диуретики (в частности, спиронолактон) оказывают положительное влияние на состояние симпатического тонуса миокарда у пациентов с ХСН, что проявляется увеличением индекса Н/М и снижением скорости вымывания ^{123}I -МИБГ [53, 54]. Однако при использовании β -блокаторов было отмечено более выраженное улучшение СА по сравнению с иАПФ. Эти данные подтвердили мнение о том, что одним из механизмов, лежащих в основе положительного влияния β -блокаторов и иАПФ, является регуляция симпатической системы сердца [55].

Сцинтиграфия миокарда с ^{123}I -МИБГ в оценке результатов СРТ у пациентов с ХСН

Данные последних исследований, где демонстрируются возможности сцинтиграфии с ^{123}I -МИБГ в оценке результатов СРТ у пациентов с ХСН, приведены в таблице 1. В таблице 1 приведена характеристика 7 работ, в 6 из них определяли значимость сцинтиграфии с ^{123}I -МИБГ в прогнозировании ответа на СРТ (работа Cruz A. [63] в таблице не представлена, т.к. является субанализом исследования BETTER-HF). В ранних публикациях респондерами считали пациентов, у которых отмечалось улучшение клинических параметров (ФК ХСН по NYHA), тогда как в более поздних исследованиях в качестве критерия ответа использовали обратное ремоделирование, оцененное по изменению конечно-систолического объема ЛЖ (по данным ЭхоКГ). Только в двух из представленных работ [57, 58] не отмечались различия исходных сцинтиграфических показателей в группах респондеров и нерес-

Таблица 1. Характеристика исследований симпатической иннервации с ^{123}I -МИБГ у пациентов с ХСН и СРТ

Авторы	Год публикации	Число пациентов	Время наблюдения	Критерий ответа на СРТ	Прогнозирование ответа на СРТ	Респондеры (%)
Nishioka S. с соавт. [56]	2007	30	3 мес.	↑ФК (NYHA)	Н/М $\geq 1,36$ – (чувствительность 75%, специфичность 71%*)	21 (70)
Burri H. с соавт. [57]	2008	16	6 мес.	↑ФВ ЛЖ $\geq 5\%$ и ↑ФК (NYHA)	Исходные сцинтиграфические показатели у респондеров и нереспондеров не отличались	8 (50)
Shinohara T. с соавт. [58]	2011	27	6 мес.	↓КСО $\geq 15\%$	Исходные сцинтиграфические показатели у респондеров и нереспондеров не отличались	19 (70)
Cha Y. с соавт. [59]	2011	45	3 мес. и 5 мес.	↓КСО $\geq 15\%$	Анализ не проводился	22 (49)
Tanaka H. с соавт. [60]	2011	50	7 мес.	↓КСО $\geq 15\%$	Н/М $\geq 1,6$ и наличие диссинхронии*	33 (66)
Curcio A. с соавт. [61]	2016	26	6 мес.	↓КСО $\geq 15\%$	Н/М (пограничное значение не представлено) AUC=0,824, p=0,014	16 (61)
BETTER-HF [62]	2018	121	6 мес.	↓КСО $\geq 15\%$	Н/М (пограничное значение не представлено)	65 (53,7)

* – в других работах, представленных в данной таблице, показатели чувствительности и специфичности оценены не были; * – временная задержка ≥ 130 мс между сокращением передне-перегородочной и задней стенок ЛЖ по данным тканевой доплер-эхокардиографии. ФК – функциональный класс; NYHA – New York Heart Association Functional Classification; КСО – конечно-систолический объем; GLS – global longitudinal strain (глобальная продольная деформация); Н/М – отсроченный индекс отношения сердце/средостение.

пондеров. Отсроченный индекс Н/М оказался предиктором положительного ответа на СРТ в четырех работах [56, 60–62]. При этом только в двух работах указаны пороговые значения данного параметра, и они различны между собой – Н/М $\geq 1,6$ [60] для обратного ремоделирования на фоне СРТ и Н/М $\geq 1,36$ [62] для улучшения клинических параметров. Однако меньший клинический ответ на СРТ и меньшее обратное ремоделирование после СРТ не всегда говорят о меньшем положительном влиянии данного вида лечения на прогноз пациентов [21]. В одной из работ [56] приведены значения чувствительности (75%) и специфичности (71%) для определения улучшения ФК СН (по NYHA) на фоне СРТ. Полученные показатели чувствительности и специфичности оказались невысокими и не позволили с большой точностью определить пациентов, которые будут иметь ответ на СРТ.

Известно, что СРТ способствует повышению толерантности к физической нагрузке и улучшению клинического состояния пациентов с тяжелой ХСН, что сопровождается снижением симпатического тонуса сердца [64]. Nishioka S. и соавт. [56] обследовали 30 пациентов с ХСН III и IV ФК (NYHA) до СРТ и через 3 месяца после интервенционного лечения. Критерием эффективности СРТ считали улучшение ФК ХСН до I или II по NYHA. В результате у 21 пациента был отмечен положительный ответ на СРТ, у 9 пациентов эффекта от проведенного лечения обнаружено не было. В группе респондеров на СРТ после лечения был отмечен подъем отсроченного индекса Н/М с $1,5 \pm 0,23$ до $1,64 \pm 0,21$ ($p=0,003$). Изменения индексов Н/М и WR были статистически значимо ассо-

циированы с повышением ФВ ЛЖ, снижением ширины комплекса QRS и уменьшением конечно-диастолического диаметра ЛЖ после СРТ. При этом по данным многофакторного регрессионного анализа индекс Н/М оказался единственным независимым предиктором успешности интервенционного лечения (значение $\geq 1,36$; чувствительность 75%; специфичность 71%). Следует отметить, что несмотря на достаточно невысокие индексы чувствительности и специфичности, данное исследование было одним из немногих, где эти показатели были представлены.

В исследовании Burri H. и соавторов [57] также была изучена динамика показателей накопления ^{123}I -МИБГ в сердце после выполнения СРТ. Респондерами (увеличение ФВ ЛЖ на 5% и более по данным радионуклидной вентрикулографии и улучшение ФК СН на 1 и более) оказались 8 из 13 пациентов с выраженной (III–IV ФК по NYHA) лекарственно-резистентной ХСН. После проведенной СРТ было выявлено статистически значимое снижение показателя скорости вымывания ^{123}I -МИБГ в группе респондеров. При этом индекс Н/М статистически значимого изменения в обеих группах не претерпевал. Кроме того, в данной работе ни один из показателей сцинтиграфии с ^{123}I -МИБГ не показал прогностической значимости.

Противоположные результаты были получены Shinohara T. с соавт. [58], которые исследовали состояние СА сердца и уровень высокочувствительного С-реактивного белка (всСРБ) у 27 пациентов с неишемическим генезом кардиомиопатии до и после СРТ. Критерием эффективности считали снижение конечно-систо-

лического объема (КСО) ЛЖ на 15% и более. Пациенты-респондеры характеризовались статистически значимым увеличением отсроченного индекса Н/М (с 1,83 до 1,98; $p=0,047$) в сочетании со снижением уровня вЧСРБ. При этом скорость вымывания ^{123}I -МИБГ в обеих группах статистически значимо не изменялась. Кроме того, была установлена негативная ассоциация между уровнем вЧСРБ и улучшением симпатической иннервации сердца.

Cha Y. с соавторами [38] сравнивали показатели СА сердца (по данным сцинтиграфии с ^{123}I -МИБГ), ФК СН, результаты теста 6-минутной ходьбы, а также показатели ЭхоКГ до, через 3 и 6 месяцев после проведения СРТ (респондеры были определены по снижению КСО ЛЖ на 15% и более). В группе респондеров наблюдалось увеличение индекса Н/М (с $1,8 \pm 0,7$ до $2,1 \pm 0,7$; $p=0,04$) и снижение WR (с $54 \pm 22\%$ до $34 \pm 24\%$; $p=0,01$). Установлена средней силы статистически значимая связь между снижением ФК ХСН и дооперационными значениями отсроченного индекса Н/М ($r=0,65$; $p=0,03$). В то же время уменьшение КСО ЛЖ умеренно коррелировало как с отсроченным Н/М ($r=-0,657$; $p=0,02$), так и со скоростью вымывания ^{123}I -МИБГ ($r=0,65$; $p=0,03$).

В другом исследовании авторы [59] ретроспективно проанализировали результаты сцинтиграфии с ^{123}I -МИБГ у респондеров и нереспондеров СРТ. В группе респондеров было выявлено увеличение отсроченного индекса Н/М (с 2,04 до 2,30; $p=0,04$) и снижение скорости вымывания РФП (с 39% до 21%; $p=0,004$), тогда как в группе нереспондеров указанные сцинтиграфические параметры статистически значимо не изменялись. Кроме того, в данной работе была показана взаимосвязь изменений симпатической иннервации сердца и динамики объемов ЛЖ (отсроченный индекс Н/М снижался при уменьшении КСО ЛЖ). Авторы сделали вывод, что низкие значения индекса Н/М и высокая скорость вымывания ^{123}I -МИБГ позволяют прогнозировать отсутствие эффекта от СРТ.

Возможность сцинтиграфии сердца с ^{123}I -МИБГ в прогнозировании ответа на СРТ изучали Surgio A. и соавт. [61]. Через 6 месяцев после интервенционного вмешательства у респондеров происходило снижение КСО ЛЖ на 14%, увеличение ФВ ЛЖ на 25% и уменьшение ширины комплекса QRS на 20%, при этом уровень НА статистически значимо не изменялся. У респондеров произошло более выраженное повышение отсроченного Н/М по сравнению с нереспондерами (до $1,52 \pm 0,23$ и $1,39 \pm 0,20$; $p=0,029$). По данным многофакторного анализа, только отсроченный индекс Н/М и ширина комплекса QRS, независимо от ФВ ЛЖ и этиологии ХСН, явились предикторами эффективности СРТ. При этом единственным значимым предиктором повторных госпитализаций (по причине прогрессирования ХСН

и эпизодов фибрилляции предсердий) оказался отсроченный индекс Н/М.

Связь между механической диссинхронией и состоянием СА сердца была показана в работе Tanaka H. и соавт. [60] при обследовании 50 пациентов с ХСН до и после СРТ. По данным сцинтиграфии с ^{123}I -МИБГ авторы рассчитывали ранний и отсроченный индексы Н/М. Диссинхронию оценивали с помощью метода тканевой доплер-ЭхоКГ до и через 7 месяцев после СРТ. Критерием положительного ответа на СРТ являлось уменьшение КСО на 15%. Было показано, что индекс Н/М $>1,6$ и наличие диссинхронии, выявленное при ЭхоКГ, прочно ассоциируется с положительным ответом на СРТ.

В работе Yonezawa M. с соавт. [65] была изучена взаимосвязь дискинеза и диссинхронии ЛЖ (по данным магнитно-резонансной томографии) с нарушением симпатической активности сердца (по данным сцинтиграфии с ^{123}I -МИБГ) у пациентов с ХСН неишемической этиологии. Как показали результаты исследования, наличие признаков дискинеза ЛЖ на МРТ, отсроченный индекс Н/М были статистически значимо ниже, чем у пациентов без нарушений локальной сократимости. Наличие у пациентов с ХСН диссинхронии не показало статистически значимого влияния на значение показателя Н/М. Для пациентов с индексом Н/М $<2,0$ более характерным явился выраженный дискинез ЛЖ. Авторы пришли к выводу о том, что наличие локальных дискинезов и диссинхронии детерминирует положительный эффект СРТ.

Moreira R. и соавторы [62] опубликовали результаты исследования Benefit of Exercise Training Therapy and Cardiac Resynchronization in HF Patients (BETTER-HF), в которое вошли пациенты с ХСН ($n=121$, ФВ ЛЖ $<24\%$, ФК СН III–IV) до и после проведения СРТ. Сравнивались изменение параметров сцинтиграфии сердца с ^{123}I -МИБГ и ЭхоКГ показателей перед СРТ и через 6 месяцев после лечения. ЭхоКГ критерием ответа на интервенционное лечение считали снижение КСО ЛЖ на 15% и более. Статистически значимое увеличение отсроченного индекса Н/М после СРТ по сравнению с изначальным уровнем отмечалось только в группе респондеров. Отсроченный индекс Н/М оказался единственным независимым критерием прогноза эффективности СРТ (коэффициент регрессии 2,906, 95% доверительный интервал (ДИ): 0,293–3,903, $p=0,029$) и частоты развития НСС (относительный риск 0,066, 95% ДИ: 0,005–0,880, $p=0,040$). Была выявлена корреляция данного показателя с динамикой снижения уровня С-реактивного белка и увеличением пика потребления кислорода. Таким образом, было выявлено, что у респондеров СРТ наряду с обратным ремоделированием сердца происходит нормализация функционального состояния автономной симпатической системы сердца.

Cruz M. с соавт. [63] опубликовали субанализ исследования BETTER-HF, в котором показали взаимосвязь сократительной способности и иннервации сердца у пациентов с прогрессирующей СН ишемического и неишемического генеза. Пациентам, включенным в данное исследование, перед проведением СРТ и через 6 месяцев, в дополнение к скintiграфии с ^{123}I -МИБГ, эхокардиографически оценивали глобальную продольную деформацию (global longitudinal strain, GLS). Респондерами считали пациентов, у которых наблюдалось увеличение ФВ ЛЖ на 10% и более. Значения GLS, полученные перед СРТ, коррелировали с низким отсроченным индексом Н/М. Значение $\text{GLS} \geq -9$ позволяло с высокой точностью идентифицировать нарушение симпатической иннервации миокарда.

Заключение

Проведенный анализ показал, что скintiграфия миокарда с ^{123}I -МИБГ играет важную роль в прогнозе течения ХСН. Имеются публикации, демонстрирующие, что показатели СА сердца, определенные по данным исследования с ^{123}I -МИБГ, изменяются после СРТ более

выраженно у респондеров, чем у нереспондеров, а также обладают прогностической значимостью в аспекте улучшения клинического статуса и показателей глобальной сократимости ЛЖ у больных ХСН. Однако большинство изученных работ выполнены с привлечением относительно малых групп пациентов и, кроме того, до сих пор не определены унифицированные значения скintiграфических индексов, позволяющих определить эффективность СРТ. Вместе с тем исследования на данную тему продолжают, и, вероятно, их результаты в сочетании с уже полученными данными позволят данному диагностическому методу более широко использоваться в клинической практике.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта №18-315-00106

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 26.11.18

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Cleland JGF, Freemantle N, Erdmann E, Gras D, Kappenberger L, Tavazzi L et al. Long-term mortality with cardiac resynchronization therapy in the Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) trial. *European Journal of Heart Failure*. 2012;14(6):628–34. DOI: 10.1093/eurjhf/hfs055
- Frolova E.B., Yaushev M.F. Current understanding of chronic heart failure. *Bulletin of Contemporary Clinical Medicine*. 2013;6(2): 87–93. [Russian: Фролова Э.Б., Яушев М.Ф. Современное представление о хронической сердечной недостаточности. Вестник современной клинической медицины. 2013;6(2):87–93]
- Polyakov D.S., Fomin I.V., Valikulova F.Yu., Vaisberg A.R., Kraiem N., Badin Yu.V. et al. The EPOCHA-CHF epidemiological program: decompensated chronic heart failure in real-life clinical practice (EPOCHA-D-CHF). *Russian Heart Failure Journal*. 2016;17(5):299–305. [Russian: Поляков Д. С., Фомин И. В., Валикулова Ф. Ю., Вайсберг А. Р., Крайем Н., Бадин Ю. В. и др. Эпидемиологическая программа ЭПОХА-ХСН: Декомпенсация хронической сердечной недостаточности в реальной клинической практике (ЭПОХА-Д-ХСН). Журнал Сердечная Недостаточность. 2016;17(5):299–305]. DOI: 10.18087/rhfj.2016.5.2239
- Mareev Yu.V., Gerasimova V.V., Goriunova T.V., Petrukhnina A.A., Danielian M.O., Kapanadze L.G. et al. Factors defining the prognosis in chronic heart failure: role of the QRS width and morphology. *Russian Heart Failure Journal*. 2012;13(5):255–66. [Russian: Мареев Ю. В., Герасимова В. В., Горюнова Т. В., Петрухина А. А., Даниелян М. О., Капанадзе Л. Г. и др. Факторы, определяющие прогноз при хронической сердечной недостаточности: роль ширины и морфологии комплекса QRS. Журнал Сердечная Недостаточность. 2012;13(5):255–66]
- López-Sendón J. The heart failure epidemic. *Medicographia*. 2011;33(4):363–9. Av. at: <https://www.medicographia.com/2012/02/the-heart-failure-epidemic/>. 2012.
- Mareev V.Yu., Fomin I.V., Ageev F.T., Begrambekova Yu.L., Vasyuk Yu.A., Garganeeva A.A. et al. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology. *Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. Kardiologiya*. 2018;58(6S):8–164. [Russian: Мареев В. Ю., Фомин И. В., Агеев Ф. Т., Беграмбекова Ю. Л., Васюк Ю. А., Гарганеева А. А. и др. Клинические рекомендации ОССН – РКО – РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. Кардиология. 2018;58(6S):8–164]. DOI: 10.18087/cardio.2475
- Anand IS, Carson P, Galle E, Song R, Boehmer J, Ghali JK et al. Cardiac Resynchronization Therapy Reduces the Risk of Hospitalizations in Patients with Advanced Heart Failure: Results From the Comparison of Medical Therapy, Pacing and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) Trial. *Circulation*. 2009;119(7):969–77. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.793273
- Tang ASL, Wells GA, Talajic M, Arnold MO, Sheldon R, Connolly S et al. Cardiac-resynchronization therapy for mild-to-moderate heart failure. *New England Journal of Medicine*. 2010;363(25):2385–95. DOI: 10.1056/NEJMoa1009540
- Esler M, Kaye D, Lambert G, Esler D, Jennings G. Adrenergic Nervous System in Heart Failure. *The American Journal of Cardiology*. 1997;80(11):7L–14L. DOI: 10.1016/S0002-9149(97)00844-8
- Triposkiadis F, Karayannis G, Giamouzis G, Skoularigis J, Louridas G, Butler J. The Sympathetic Nervous System in Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;54(19):1747–62. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.05.015
- Jacobson AF, Senior R, Cerqueira MD, Wong ND, Thomas GS, Lopez VA et al. Myocardial Iodine-123 Meta-Iodobenzylguanidine Imaging and Cardiac Events in Heart Failure. Results of the Prospective ADMIRE-HF (AdreView Myocardial Imaging for Risk Evaluation in Heart Failure) Study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;55(20):2212–21. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.01.014
- Marshall A, Cheetham A, George RS, Mason M, Kelion AD. Cardiac iodine-123 metaiodobenzylguanidine imaging predicts ventricular arrhythmia in heart failure patients receiving an implantable cardioverter-defibrillator for primary prevention. *Heart*. 2012;98(18):1359–65. DOI: 10.1136/heartjnl-2012-302321

13. Shvaley V.N., Rogozha F.N., Tarsky N.A., Sergienko V.B., Ansheles A.A., Reutov V.P. et al. Sudden cardiac death and morphofunctional diagnostics previous age neurotrophic changes of organisms. *Pacific Medical Journal*. 2017;1(67):42–51. [Russian: Швалева В.Н., Рогоза А.Н., Тарский Н.А., Сергиенко В.Б., Аншелес А.А., Реутов В.П. и др. Внезапная сердечная смерть и морфофункциональная диагностика предшествующих возрастных нейродистрофических изменений организма. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2017;1(67):42–51]
14. Nakajima K, Nakata T. Cardiac 123I-MIBG Imaging for Clinical Decision Making: 22-Year Experience in Japan. *Journal of Nuclear Medicine*. 2015;56(Suppl 4):11S–19S. DOI: 10.2967/jnumed.114.142794
15. Merlet P, Pouillart F, Dubois-Randé JL, Delahaye N, Fumey R, Castaigne A et al. Sympathetic nerve alterations assessed with 123I-MIBG in the failing human heart. *Journal of Nuclear Medicine: Official Publication, Society of Nuclear Medicine*. 1999;40(2):224–31. PMID: 10025827
16. Chen X, Werner RA, Javadi MS, Maya Y, Decker M, Lapa C et al. Radionuclide Imaging of Neurohormonal System of the Heart. *Theranostics*. 2015;5(6):545–58. DOI: 10.7150/thno.10900
17. Patel A. MIBG imaging. *Journal of Nuclear Cardiology*. 2002;9(1):75–94. DOI: 10.1067/mnc.2002.121471
18. Lishmanov Yu.B., Zavadovsky K.V., Efimova I.Yu., Krivonogov N.G., Vesnina Zh.V., Sazonova S.I. et al. Prospects of nuclear medicine for the diagnosis of cardiovascular diseases. *Siberian Medical Journal (Tomsk)*. 2015;30(2):21–9. [Russian: Лишманов Ю.Б., Завадовский К.В., Ефимова И.Ю., Кривоногов Н.Г., Веснина Ж.В., Сазонова С.И. и др. Возможности ядерной медицины в диагностике сердечно-сосудистых заболеваний. *Сибирский медицинский журнал (г. Томск)*. 2015;30(2):21–9]
19. Fornwalt BK, Sprague WW, BeDell P, Suever JD, Gerritse B, Merlino JD et al. Agreement Is Poor Among Current Criteria Used to Define Response to Cardiac Resynchronization Therapy. *Circulation*. 2010;121(18):1985–91. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.910778
20. van Bommel RJ, Bax JJ, Abraham WT, Chung ES, Pires LA, Tavazzi L et al. Characteristics of heart failure patients associated with good and poor response to cardiac resynchronization therapy: a PROSPECT (Predictors of Response to CRT) sub-analysis. *European Heart Journal*. 2009;30(20):2470–7. DOI: 10.1093/eurheartj/ehp368
21. Wikstrom G, Blomstrom-Lundqvist C, Andren B, Lonnherholm S, Blomstrom P, Freemantle N et al. The effects of aetiology on outcome in patients treated with cardiac resynchronization therapy in the CARE-HF trial. *European Heart Journal*. 2008;30(7):782–8. DOI: 10.1093/eurheartj/ehn577
22. Vallsbertault V. Assessment of upgrading to biventricular pacing in patients with right ventricular pacing and congestive heart failure after atrioventricular junctional ablation for chronic atrial fibrillation. *Europace*. 2004;6(5):438–43. DOI: 10.1016/j.eupc.2004.04.004
23. Miyazaki C, Redfield MM, Powell BD, Lin GM, Herges RM, Hodge DO et al. Dyssynchrony Indices To Predict Response to Cardiac Resynchronization Therapy: A Comprehensive Prospective Single-Center Study. *Circulation: Heart Failure*. 2010;3(5):565–73. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.108.848085
24. Fulati Z, Liu Y, Sun N, Kang Y, Su Y, Chen H et al. Speckle tracking echocardiography analyses of myocardial contraction efficiency predict response for cardiac resynchronization therapy. *Cardiovascular Ultrasound*. 2018;16(1):30. DOI: 10.1186/s12947-018-0148-5
25. Bax JJ, Ghorcsan J. Echocardiography and Noninvasive Imaging in Cardiac Resynchronization Therapy: results of the PROSPECT (Predictors of Response to Cardiac Resynchronization Therapy) study in perspective. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;53(21):1933–43. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.11.061
26. Sassone B, Nucifora G, Mele D, Valzania C, Bisignani G, Boriani G. Role of cardiovascular imaging in cardiac resynchronization therapy: a literature review. *Journal of Cardiovascular Medicine*. 2018;19(5):211–22. DOI: 10.2459/JCM.0000000000000635
27. Lebedev D.I., Krivolapov S.N., Zavadovsky K.V., Sazonova S.I., Karпов R.S., Popov S.V. Right ventricle myocardium contractility as parameter of cardiac resynchronization efficacy. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;22(7):87–92. [Russian: Лебедев Д.И., Криволапов С.Н., Завадовский К.В., Сазонова С.И., Карпов Р.С., Попов С.В. Состояние сократительной функции миокарда правого желудочка, как предиктор эффективности проводимой сердечной ресинхронизирующей терапии. *Российский кардиологический журнал*. 2017;22(7):87–92]. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-7-87-92
28. Gulya M.O., Lishmanov Yu.B., Zavadovsky K.V., Lebedev D.I. Metabolism of fatty acids in left ventricle myocardium and the efficacy prognosis of cardio-resynchronizing therapy in dilated cardiomyopathy patients. *Russian Journal of Cardiology*. 2014;19(9):61–7. [Russian: Гуля М.О., Лишманов Ю.Б., Завадовский К.В., Лебедев Д.И. Состояние метаболизма жирных кислот в миокарде левого желудочка и прогноз эффективности кардиоресинхронизирующей терапии у пациентов с дилатационной кардиомиопатией. *Российский кардиологический журнал*. 2014;19(9):61–7]. DOI: 10.15829/1560-4071-2014-9-61-67
29. Sartori C, Degiovanni A, Devecchi F, Devecchi P, Marino PN. Acute Modifications of Left Ventricular Torsional Mechanics Induced by Cardiac Resynchronization Therapy Affect Short-Term Reverse Remodeling. *Circulation Journal*. 2019;83(2):386–94. DOI: 10.1253/circj.CJ-18-0858
30. Lishmanov Yu.B., Zavadovsky K.V., Gulya M.O., Minin S.M., Lebedev D.I. Capabilities of myocardial perfusion-metabolism scintigraphy for prediction of cardiac resynchronization therapy outcomes in patients with dilated cardiomyopathy. *Siberian Medical Journal (Tomsk)*. 2014;29(3):51–5. [Russian: Лишманов Ю.Б., Завадовский К.В., Гуля М.О., Минин С.М., Лебедев Д.И. Возможности перфузионно-метаболической сцинтиграфии миокарда в прогнозе результатов кардиоресинхронизирующей терапии у больных дилатационной кардиомиопатией. *Сибирский медицинский журнал (г. Томск)*. 2014;29(3):51–5]
31. Viveiros Monteiro A, Martins Oliveira M, Silva Cunha P, Nogueira da Silva M, Feliciano J, Branco L et al. Time to left ventricular reverse remodeling after cardiac resynchronization therapy: Better late than never. *Revista Portuguesa de Cardiologia*. 2016;35(3):161–7. DOI: 10.1016/j.repc.2015.11.008
32. Kuznetsov V.A., Soldatova A. M., Krinichkin D. V., Enina T. N. Cardiac resynchronization therapy in patients with congestive heart failure: whether we should expect for an ‘early’ response? *Russian Heart Failure Journal*. 2017;18(3):172–7. [Russian: Кузнецов В.А., Солдатова А.М., Криночкин Д.В., Енина Т.Н. Сердечная ресинхронизирующая терапия при хронической сердечной недостаточности: нужно ли ждать быстрого ответа? *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2017;18(3):172–7]. DOI: 10.18087/rhfj.2017.3.2341
33. Eisenhofer G, Friberg P, Rundqvist B, Quyyumi AA, Lambert G, Kaye DM et al. Cardiac sympathetic nerve function in congestive heart failure. *Circulation*. 1996;93(9):1667–76. DOI: 10.1161/01.cir.93.9.1667
34. Bengel FM. Imaging Targets of the Sympathetic Nervous System of the Heart: Translational Considerations. *Journal of Nuclear Medicine*. 2011;52(8):1167–70. DOI: 10.2967/jnumed.110.084228
35. Raffel DM, Wieland DM. Development of mIBG as a Cardiac Innervation Imaging Agent. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2010;3(1):111–6. DOI: 10.1016/j.jcmg.2009.09.015
36. Flotats A, Carrió I, Agostini D, Le Guludec D, Marcassa C, Schaffers M et al. Proposal for standardization of 123I-metaiodobenzylguanidine (MIBG) cardiac sympathetic imaging by the EANM Cardiovascular Committee and the European Council of Nuclear Cardiology. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2010;37(9):1802–12. DOI: 10.1007/s00259-010-1491-4
37. Ansheles A.A., Sergienko V.B. Standardization of 123I-metaiodobenzylguanidine cardiac neurotropic scintigraphy and single-photon emission tomography. *Journal of radiology and nuclear medicine*. 2016;97(3):173–80. [Russian: Аншелес А.А., Сергиенко В.Б. Вопросы стандартизации метода нейротропной сцинтиграфии и однофотонной эмиссионной томографии миокарда с ¹²³I-метайодбензилгуанидином. *Вестник рентгенологии*

- и радиологии. 2016;97(3):173–80]. DOI: 10.20862/0042-4676-2016-97-3-173-180
38. Cha Y-M, Oh J, Miyazaki C, Hayes DL, Rea RF, Shen W-K et al. Cardiac Resynchronization Therapy Upregulates Cardiac Autonomic Control. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2008;19(10):1045–52. DOI: 10.1111/j.1540-8167.2008.01190.x
39. Gimelli A, Liga R, Giorgetti A, Genovesi D, Marzullo P. Assessment of myocardial adrenergic innervation with a solid-state dedicated cardiac cadmium-zinc-telluride camera: first clinical experience. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*. 2014;15(5):575–85. DOI: 10.1093/ehjci/jet258
40. Aarnoudse WH, Botman K-JB, Pijls NH. False-negative myocardial scintigraphy in balanced three-vessel disease, revealed by coronary pressure measurement. *International Journal of Cardiovascular Interventions*. 2003;5(2):67–71. DOI: 10.1080/14628840310003244
41. Mochula A.V., Zavadovsky K.V., Andreev S.L., Lishmanov Yu.B. Dynamic single-photon emission computed tomography as a method of identification of multivessel coronary artery disease. *Journal of radiology and nuclear medicine*. 2016;97(5):289–95. [Russian: Мочула А.В., Завадовский К.В., Андреев С.Л., Лишманов Ю.Б. Динамическая однофотонная эмиссионная компьютерная томография миокарда как метод идентификации многососудистого поражения коронарного русла. *Вестник рентгенологии и радиологии*. 2016;97(5):289–95]. DOI: 10.20862/0042-4676-2016-97-5-289-295
42. Ramchandra R, Hood SG, Denton DA, Woods RL, McKinley MJ, McAllen RM et al. Basis for the preferential activation of cardiac sympathetic nerve activity in heart failure. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2009;106(3):924–8. DOI: 10.1073/pnas.0811929106
43. Morris MJ, Cox HS, Lambert GW, Kaye DM, Jennings GL, Meredith IT et al. Region-Specific Neuropeptide Y Overflows at Rest and During Sympathetic Activation in Humans. *Hypertension*. 1997;29(1):137–43. DOI: 10.1161/01.HYP.29.1.137
44. Rundqvist B, Elam M, Bergmann-Sverrisdottir Y, Eisenhofer G, Friberg P. Increased Cardiac Adrenergic Drive Precedes Generalized Sympathetic Activation in Human Heart Failure. *Circulation*. 1997;95(1):169–75. DOI: 10.1161/01.CIR.95.1.169
45. Narula J. A conceptual paradox of MIBG uptake in heart failure: retention with incontinence! *Journal of Nuclear Cardiology*. 2003;10(6):700–4. DOI: 10.1016/j.nucard.2003.09.006
46. Verberne HJ, Brewster LM, Somsen GA, van Eck-Smit BLF. Prognostic value of myocardial 123I-metaiodobenzylguanidine (MIBG) parameters in patients with heart failure: a systematic review. *European Heart Journal*. 2008;29(9):1147–59. DOI: 10.1093/eurheartj/ehn113
47. Regitz V, Leuchs B, Bossaller C, Sehested J, Rappolder M, Fleck E. Myocardial catecholamine concentrations in dilated cardiomyopathy and heart failure of different origins. *European Heart Journal*. 1991;12(suppl D):171–4. DOI: 10.1093/eurheartj/12.suppl_D.171
48. Zavadovsky KV, Gulya MO, Lishmanov YB, Lebedev DI. Perfusion and metabolic scintigraphy with 123I-BMIPP in prognosis of cardiac resynchronization therapy in patients with dilated cardiomyopathy. *Annals of Nuclear Medicine*. 2016;30(5):325–33. DOI: 10.1007/s12149-016-1064-0
49. Wakabayashi T, Nakata T, Hashimoto A, Yuda S, Tsuchihashi K, Travin MI et al. Assessment of underlying etiology and cardiac sympathetic innervation to identify patients at high risk of cardiac death. *Journal of Nuclear Medicine*. 2001;42(12):1757–67. PMID: 11752070
50. Verschure DO, Veltman CE, Manrique A, Somsen GA, Koutelou M, Katsikis A et al. For what endpoint does myocardial 123I-MIBG scintigraphy have the greatest prognostic value in patients with chronic heart failure? Results of a pooled individual patient data meta-analysis. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*. 2014;15(9):996–1003. DOI: 10.1093/ehjci/jeu044
51. Clements IP, Kelkar AA, Garcia EV, Butler J, Chen J, Folks R et al. Prognostic significance of 123I-MIBG SPECT myocardial imaging in heart failure: differences between patients with ischaemic and non-ischaemic heart failure. *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging*. 2016;17(4):384–90. DOI: 10.1093/ehjci/jev295
52. Yamamoto H, Yamada T, Tamaki S, Morita T, Furukawa Y, Iwasaki Y et al. Prediction of sudden cardiac death in patients with chronic heart failure by regional washout rate in cardiac MIBG SPECT imaging. *Journal of Nuclear Cardiology*. 2019;26(1):109–17. DOI: 10.1007/s12350-017-0913-0
53. Schofer J, Spielmann R, Schuchert A, Weber K, Schlüter M. Iodine-123 meta-iodobenzylguanidine scintigraphy: A noninvasive method to demonstrate myocardial adrenergic nervous system dis-integrity in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*. 1988;12(5):1252–8. DOI: 10.1016/0735-1097(88)92608-3
54. Merlet P, Valette H, Dubois-Randé JL, Moysé D, Duboc D, Dove P et al. Prognostic value of cardiac metaiodobenzylguanidine imaging in patients with heart failure. *Journal of Nuclear Medicine*. 1992;33(4):471–7. PMID: 1552326
55. Takeishi Y, Atsumi H, Fujiwara S, Takahashi K, Tomoike H. ACE inhibition reduces cardiac iodine-123-MIBG release in heart failure. *Journal of Nuclear Medicine*. 1997;38(7):1085–9. PMID: 9225795
56. Nishioka S, Martinellifilho M, Brandao S, Giorgi M, Vieira M, Costa R et al. Cardiac sympathetic activity pre and post resynchronization therapy evaluated by 123I-MIBG myocardial scintigraphy. *Journal of Nuclear Cardiology*. 2007;14(6):852–9. DOI: 10.1016/j.nucclcard.2007.08.004
57. Burri H, Sunthorn H, Somsen A, Fleury E, Stettler C, Shah D et al. Improvement in cardiac sympathetic nerve activity in responders to resynchronization therapy. *Europace*. 2008;10(3):374–8. DOI: 10.1093/europace/eun017
58. Shinohara T, Takahashi N, Saito S, Okada N, Wakisaka O, Yufu K et al. Effect of Cardiac Resynchronization Therapy on Cardiac Sympathetic Nervous Dysfunction and Serum C-reactive Protein Level. *Pacing and Clinical Electrophysiology*. 2011;34(10):1225–30. DOI: 10.1111/j.1540-8159.2011.03156.x
59. Cha Y-M, Chareonthaitawee P, Dong Y-X, Kemp BJ, Oh JK, Miyazaki C et al. Cardiac Sympathetic Reserve and Response to Cardiac Resynchronization Therapy. *Circulation: Heart Failure*. 2011;4(3):339–44. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.110.959858
60. Tanaka H, Tatsumi K, Fujiwara S, Tsuji T, Kaneko A, Ryo K et al. Effect of Left Ventricular Dyssynchrony on Cardiac Sympathetic Activity in Heart Failure Patients with Wide QRS Duration. *Circulation Journal*. 2012;76(2):382–9. DOI: 10.1253/circj.CJ-11-0752
61. Curcio A, Cascini GL, De Rosa S, Pasceri E, Veneziano C, Cipullo S et al. 123I-MIBG imaging predicts functional improvement and clinical outcome in patients with heart failure and CRT implantation. *International Journal of Cardiology*. 2016;207:107–9. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.01.131
62. Moreira RI, Abreu A, Portugal G, Oliveira L, Oliveira M, Rodrigues I et al. Prognostic effect and modulation of cardiac sympathetic function in heart failure patients treated with cardiac resynchronization therapy. *Journal of Nuclear Cardiology*. 2018; [Epub ahead of print]. DOI: 10.1007/s12350-018-1357-x
63. Cruz MC, Abreu A, Portugal G, Santa-Clara H, Cunha PS, Oliveira MM et al. Relationship of left ventricular global longitudinal strain with cardiac autonomic denervation as assessed by 123I-MIBG scintigraphy in patients with heart failure with reduced ejection fraction submitted to cardiac resynchronization therapy: Assessment of cardiac autonomic denervation by GLS in patients with heart failure with reduced ejection fraction submitted to CRT. *Journal of Nuclear Cardiology*. 2019;26(3):869–79. DOI: 10.1007/s12350-017-1148-9
64. Higuchi K, Toyama T, Tada H, Naito S, Ohshima S, Kurabayashi M. Usefulness of Biventricular Pacing to Improve Cardiac Symptoms, Exercise Capacity and Sympathetic Nerve Activity in Patients with Moderate to Severe Chronic Heart Failure. *Circulation Journal*. 2006;70(6):703–9. DOI: 10.1253/circj.70.703
65. Yonezawa M, Nagao M, Abe K, Matsuo Y, Baba S, Kamitani T et al. Relationship between impaired cardiac sympathetic activity and spatial dyssynchrony in patients with non-ischemic heart failure: Assessment by MIBG scintigraphy and tagged MRI. *Journal of Nuclear Cardiology*. 2013;20(4):600–8. DOI: 10.1007/s12350-013-9715-1

Канорский С. Г.

ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия

КОМБИНИРОВАННАЯ АНТИТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ У БОЛЬНЫХ СО СТАБИЛЬНЫМ ТЕЧЕНИЕМ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ, ОБУСЛОВЛЕННЫХ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ: КАКОЕ НАПРАВЛЕНИЕ ПОКАЗАЛ COMPASS?

Современная вторичная профилактика у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС) и/или заболеванием периферических артерий (ЗПА), включающая антитромбоцитарную монотерапию, ассоциируется со значительным остаточным риском развития повторных сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Внедрение в практику результатов многих современных исследований по оценке эффективности вторичной профилактики атеротромбоза затруднительно. Дополнительное воздействие на коагуляцию крови способно играть ключевую роль в предупреждении атеротромбоза. В исследовании COMPASS у пациентов с ИБС и/или ЗПА добавление ривароксана в дозе 2,5 мг 2 раза в день к ацетилсалициловой кислоте (АСК), по сравнению с АСК в виде монотерапии, значительно снижало риск смерти от сердечно-сосудистых осложнений, развития инфаркта миокарда или инсульта и смерти по любой причине. При комбинированной антитромботической терапии увеличивался риск больших, но не фатальных, или внутричерепных кровотечений. У больных с ЗПА дополнительно снижался риск тяжелых ишемических осложнений в области нижних конечностей, включая ампутации. По данным анализа в подгруппах исследования COMPASS, добавление ривароксана в дозе 2,5 мг 2 раза в день к АСК может оказаться наиболее полезным для пациентов со стабильным атеросклеротическим заболеванием при высоком риске тяжелых ССО и без высокого риска кровотечений.

Ключевые слова	Стабильная ишемическая болезнь сердца; заболевание периферических артерий; ривароксан; ацетилсалициловая кислота
Для цитирования	Kanorski S. G. Combined Antithrombotic Therapy in Patients with a Stable Atherosclerotic Cardiovascular Diseases: What Direction did COMPASS Show? Kardiologia. 2020;60(2):131–141. [Russian: Канорский С. Г. Комбинированная антитромботическая терапия у больных со стабильным течением сердечно-сосудистых заболеваний, обусловленных атеросклерозом: какое направление показал COMPASS? Кардиология. 2020;60(2):131–141]
Автор для переписки	Канорский Сергей Григорьевич. E-mail: kanorskyg@mail.ru

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), обусловленные атеросклерозом, представляют собой ведущую причину тяжелых ишемических сосудистых осложнений (инфаркт миокарда – ИМ, инсульт, гангрена нижней конечности), инвалидности и смертности. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) и заболевание периферических артерий (ЗПА) являются надежными предикторами риска развития ишемического осложнения [1–3]. При 4-летнем наблюдении в регистре REACH (n=45227), несмотря на использование эффективных средств вторичной профилактики, повторные ишемические осложнения возникали ежегодно у 5–10% пациентов, перенесших сердечно-сосудистые осложнения (ССО) [3]. В частности, у таких больных риск развития ИМ повышался на 20–60%, инсульта – примерно на 40%, а риск смерти – в 2–6 раз [3, 4].

В статье обсуждаются современные возможности улучшения результатов медикаментозной вторичной профилактики при стабильном течении ССЗ атеросклеротической генеза. Основное внимание уделяется эффективности и безопасности комбинированной антитромботической терапии.

Главные направления исследований с целью снижения остаточного риска развития осложнений атеросклероза

Ряд факторов риска развития атеросклероза являются модифицируемыми (дислипидемия, артериальная гипертензия, курение, ожирение, сахарный диабет – СД), и агрессивная их коррекция способна влиять на отдаленную выживаемость эффективнее интервенционных вмешательств [5]. К сожалению, в клинической практике не наблюдается существенного прогресса в борьбе с факторами риска развития атеросклероза даже у пациентов с установленным ССЗ [6]. Снижению «остаточного риска», сохраняющегося у больных, которые получают в полном объеме терапию, включающую средства вторичной профилактики атеротромбоза с доказанной результативностью (статины, бета-адреноблокаторы, блокаторы ренин-ангиотензиновой системы, антитромбоцитарные препараты), в последние годы посвящались крупные многоцентровые рандомизированные плацебо-контролируемые клинические исследования. Можно отметить 3 основных направления таких проектов:

1. Агрессивная липидснижающая терапия;
2. Противовоспалительное лечение;
3. Более интенсивная антитромботическая терапия.

Агрессивная липидснижающая терапия

Для вторичной профилактики у пациентов с ССЗ атеросклеротической природы требуется высокоинтенсивная терапия статинами [7], которая часто оказывается недостаточной для достижения целевого уровня липопротеидов низкой плотности (ЛНП) [8]. Дополнительный прием эзетимиба после перенесенного острого коронарного синдрома в рандомизированном исследовании IMPROVE-IT (n=18144), обеспечивавший снижение уровня ЛНП в среднем еще на 24% в течение 6 лет, сопровождался умеренным уменьшением частоты развития событий комбинированной первичной конечной точки, включавшей смерть от ССО, нефатальный ИМ, нестабильную стенокардию с госпитализацией, повторную коронарную реваскуляризацию или нефатальный инсульт (относительный риск – ОР 0,936 при 95% доверительном интервале – ДИ от 0,89 до 0,99; p=0,016) по сравнению с плацебо. Снижения смертности от ИБС, ССО и всех причин в группе эзетимиба не отмечалось [9].

Предполагалось, что более мощное липидснижающее действие человеческих моноклональных антител ингибиторов пропротеинконвертазы субтилизина/кексина 9-го типа (PCSK9) позволит в полной мере оценить прогностические преимущества стратегии «чем ниже, тем лучше» в отношении уровня ЛНП при вторичной профилактике ССЗ, обусловленных атеросклерозом. В рандомизированном исследовании FOURIER (n=27 564) эволокумаб, применявшийся в дополнение к статинам и эзетимибу, снижал уровень ЛНП в среднем еще на 59% в течение 2,2 года, что сопровождалось уменьшением частоты развития событий комбинированной первичной конечной точки (смерть от ССО, ИМ, инсульт, госпитализация по поводу нестабильной стенокардии или коронарная реваскуляризация) по сравнению с плацебо (ОР 0,80 при 95% ДИ от 0,73 до 0,88; p<0,00001). Не наблюдалось снижения сердечно-сосудистой и общей смертности в группе эволокумаба [10]. В рандомизированном исследовании ODYSSEY OUTCOMES (n=18 924) дополнительно к высокоинтенсивной терапии статинами применяли другой ингибитор PCSK9 – алирокумаб, снижавший уровень ЛНП в среднем еще более чем наполовину в течение 2,8 года. При этом достигалось уменьшение суммарной частоты развития событий первичной конечной точки – смерть от ИБС, нефатальный ИМ, ишемический инсульт, нестабильная стенокардия, требующая госпитализации (ОР 0,85 при 95% ДИ от 0,78 до 0,93; p<0,001) по сравнению с плацебо. В группе алирокумаба отмечалось снижение общей смертности (ОР

0,85 при 95% ДИ от 0,73 до 0,98), но только благодаря улучшению показателя в подгруппе пациентов с уровнем ЛНП более 2,6 ммоль/л при интенсивном фоновом лечении статинами [11]. Применению ингибиторов PCSK9 в клинической практике препятствует стоимость терапии, современные цены препаратов этого класса делают их нерентабельными [12]. Поэтому при уровне ЛНП $\geq 1,8$ ммоль/л на фоне максимально переносимой терапии статинами у больных с очень высоким риском развития ССО, обусловленных атеросклерозом, рекомендуется в первую очередь добавить к лечению менее эффективный, но более доступный эзетимиб [7].

Повышенный уровень триглицеридов также является маркером остаточного риска развития ССО на фоне атеросклероза, но он может значительно снижаться при приеме высоких доз эйкозапентаеновой кислоты [13]. В рандомизированном исследовании REDUCE-IT у больных с гипертриглицеридемией (n=8179, в 70,7% случаев проводилась вторичная профилактика) высокоочищенный этиловый эфир эйкозапентаеновой кислоты в дозе 4 г/сут в среднем в течение 4,9 года уменьшал сумму событий первичной конечной точки – смерть от ССО, нефатальный ИМ, нефатальный инсульт, коронарная реваскуляризация или нестабильная стенокардия (ОР 0,75 при 95% ДИ от 0,68 до 0,83; p<0,001) по сравнению с плацебо. В группе эйкозапентаеновой кислоты по сравнению с группой плацебо чаще регистрировались госпитализация с фибрилляцией или трепетанием предсердий (3,1% против 2,1% соответственно; p=0,004) и выраженные кровотечения (2,7% против 2,1% соответственно; p=0,06) [14]. В настоящее время эйкозапентаеновая кислота в высокой дозе еще не показана для снижения риска развития ССО, а препарат эйкозапентаеновой и докозагексаеновой омега-3-жирных кислот в дозе 1 г/сут в конце 2018 г. не рекомендован Европейским медицинским агентством для вторичной профилактики после ИМ из-за отсутствия доказательств эффективности.

Противовоспалительное лечение

Снижение общей смертности примерно на 1/3 при интенсивном лечении статинами может быть связано с их плеiotропным противовоспалительным действием и стабилизацией атеросклеротических бляшек [15]. С целью подтверждения концепции полезности снижения «остаточного воспалительного риска» для улучшения исходов при ССЗ [16] в рандомизированное исследование CANTOS включили 10 061 пациента, перенесшего ИМ, с уровнем С-реактивного белка, определенного высокочувствительным методом, 2 мг/л и более на фоне оптимального медикаментозного лечения. Дополнительное применение канакинумаба – антител к интерлейкину-1-бета, длительно нейтрализующих

биоактивность этого цитокина, снижающих уровень интерлейкина-6 и С-реактивного белка, при средней продолжительности наблюдения 3,7 года уменьшало риск развития событий комбинированной первичной конечной точки – нефатальный ИМ, нефатальный инсульт или смерть от ССО (ОР 0,85 при 95% ДИ от 0,74 до 0,98; $p=0,021$) по сравнению с плацебо. Снижения общей смертности и смертности от ССЗ канакинумаб не продемонстрировал, но повышал частоту развития смертельных инфекций (0,31 против 0,18 случая в группе плацебо на 100 человеко-лет; $p=0,02$) [17].

В рандомизированном исследовании CIRT с участием 4786 пациентов с перенесенным ИМ или многососудистой ИБС для ингибирования воспаления применяли менее дорогостоящую терапию низкой дозой метотрексата (15–20 мг в неделю). При медиане периода наблюдения 2,3 года риск развития событий комбинированной первичной конечной точки – нефатальный ИМ, нефатальный инсульт, смерть от ССО, госпитализация по поводу нестабильной стенокардии со срочной реваскуляризацией – не уменьшался в группе метотрексата (ОР 0,96 при 95% ДИ от 0,79 до 1,16) по сравнению с плацебо. Метотрексат не снижал уровни интерлейкина-1-бета, интерлейкина-6 или С-реактивного белка, повышал уровни печеночных ферментов и частоту развития рака кожи по сравнению с плацебо [18].

Важным ограничением липидснижающей и, вероятно, противовоспалительной терапии является отсроченное влияние на риск развития ССО атеросклероза, которое в значительной мере проявляется со второго года применения [19]. Напротив, антитромботическое лечение снижает риск развития ССО с самого начала его использования, что является несомненным преимуществом.

Интенсивная антитромботическая терапия

Основным патофизиологическим механизмом ишемических осложнений является воздействие субэндотелиального матрикса на циркулирующую кровь после разрыва или эрозии атеросклеротической бляшки [20]. Этот процесс запускает адгезию, активацию и агрегацию тромбоцитов, а также каскад коагуляции, приводящий к образованию тромба, окклюзирующего артерию (атеротромбозу) [21]. Согласно действующим руководствам, пациентам со стабильной ИБС рекомендована ацетилсалициловая кислота (АСК) в низкой дозе (в случае ее непереносимости – клопидогрел) [22], больным с клинически проявляющимися ЗПА – также монотерапия АСК [23]. АСК в качестве средства вторичной профилактики снижала риск развития ССО на 19%, риск смерти от ССЗ – на 10% по сравнению с плацебо [24]. Однако в течение двух последних десятилетий проводился поиск альтернативы традиционной монотерапии АСК.

Попытки повысить эффективность антитромботической терапии при сохранении ее безопасности включали использование иной, предположительно более мощной, антитромбоцитарной или антикоагулянтной монотерапии. В рандомизированном исследовании CAPRIE клопидогрел сравнивали с АСК у 19185 пациентов со стабильным симптоматическим атеросклеротическим ССЗ. Клопидогрел снижал суммарный риск развития осложнений (смерть от ССЗ, ИМ, инсульт) на 8,7% ($p=0,043$), но не уменьшал смертность и частоту развития инсульта при сравнении с АСК [25]. Рандомизированное исследование варфарина и антитромбоцитарной терапии – АТТ (АСК, тиклопидин или клопидогрел) WAVE у 2161 пациента со стабильным течением ЗПА не выявило различий по суммарной частоте развития ИМ, инсульта или смерти от ССЗ, а также ишемических осложнений в области артерий нижних конечностей, но показало увеличение частоты опасных для жизни и внутричерепных кровотечений в группе антикоагулянта [26]. В исследовании SOCRATES 13199 пациентов рандомизировали в группы тикагрелора или АСК в течение 24 ч после нетяжелого ишемического инсульта или транзиторной ишемической атаки. Существенных различий по безопасности и эффективности лечения в течение 90 дней не наблюдалось [27]. Сравнение тикагрелора в дозе 90 мг 2 раза в день и АСК в дозе 100 мг 1 раз в день у 1859 больных, перенесших аортокоронарное шунтирование, в рандомизированном исследовании TicSAB не выявило различий суммарной частоты развития ишемических осложнений (смерть от ССЗ, ИМ, повторная реваскуляризация и инсульт), риска больших кровотечений и смертности от всех причин при двух способах терапии [28]. Сопоставление тикагрелора и клопидогрела в рандомизированном исследовании EUCLID у 13885 пациентов с симптомами ЗПА показало сходную частоту развития тяжелых ишемических сосудистых осложнений, включая острую ишемию нижних конечностей, и кровотечений при двух вариантах лечения [29].

Предпринимались попытки использовать для вторичной профилактики ССЗ двойные комбинации препаратов с различным механизмом антитромботического действия. В мета-анализе 10 исследований ($n=5938$) комбинации варфарина и АСК по сравнению с АСК у пациентов с недавним ИМ двухкомпонентная терапия снижала риск повторного ИМ (ОР 0,56 при 95% ДИ от 0,48 до 0,69) и инсульта (ОР 0,46 при 95% ДИ от 0,27 до 0,77), но различий по частоте смертельного исхода не установлено. Кроме того, сочетанное лечение варфарином и АСК повышало риск больших (ОР 2,48 при 95% ДИ от 1,67 до 3,68) и малых (ОР 2,65 при 95% ДИ от 2,14 до 3,69) кровотечений по сравнению с приемом только АСК [30]. Из-за повышенного риска кровотечения, в том числе внутричерепного кровоизлияния, отсутствия влияния на смертность

и необходимости мониторинга антикоагулянтного эффекта комбинированная терапия варфарином и АСК у пациентов со стабильным атеросклеротическим сосудистым заболеванием не получила широкого распространения в клинической практике.

В рандомизированном исследовании CHARISMA сопоставлялись комбинация клопидогрела с АСК и монотерапия АСК у 15603 пациентов с клинически выраженными ССЗ или только с факторами риска их развития. Добавление клопидогрела к АСК не снижало суммарный риск развития событий первичной конечной точки – ИМ, инсульт или смерть от ССЗ по сравнению с АТТ с применением только АСК (ОР 0,93 при 95% ДИ от 0,83 до 1,05; $p=0,22$). Однако при вторичном анализе в группе больных с ранее перенесенным атеротромботическим осложнением или клинически проявляющимся ЗПА комбинация клопидогрела и АСК уменьшала частоту регистрации осложнений первичной конечной точки (ОР 0,88 при 95% ДИ от 0,77 до 0,998; $p=0,046$) по сравнению с АСК. Наблюдалось повышение частоты больших кровотечений (1,7% против 1,3% соответственно; $p=0,09$), смертельных кровотечений (0,3% против 0,2% соответственно; $p=0,17$) и значительное увеличение умеренных кровотечений (2,1% против 1,3% соответственно; $p<0,001$) у пациентов, получавших комбинированную терапию [31].

В проекте PEGASUS 21162 пациентов, перенесших ИМ 1–3 года назад, рандомизировали в соотношении 1:1:1 для АТТ тикагрелором по 60 мг 2 раза в день или 90 мг 2 раза в день и АСК, а также АСК и плацебо. События комбинированной первичной конечной точки эффективности – ИМ, инсульт или смерть от ССЗ – регистрировались реже в группах тикагрелора 60 мг 2 раза в день (ОР 0,84 при 95% ДИ от 0,74 до 0,95; $p=0,004$) и 90 мг 2 раза в день (ОР 0,85 при 95% ДИ от 0,75 до 0,96; $p=0,008$) по сравнению с группой АСК и плацебо, но различия по частоте смерти от ССЗ не достигали статистической значимости. Частота больших кровотечений по определению TIMI оказалась выше при приеме тикагрелора (2,3% в дозе 60 мг и 2,6% в дозе 90 мг), чем при использовании плацебо (1,06%; $p<0,001$ для обоих сравнений). Риск кровотечений, требовавших прекращения приема исследовавшихся препаратов, а также переливания крови, увеличивался при двухкомпонентной антитромбоцитарной терапии (ДАТ) в 3–5 раз, но значительных различий по частоте внутричерепных и смертельных кровотечений не наблюдалось [32]. Тикагрелор при объединении данных применения обеих доз уменьшал частоту тяжелых ишемических осложнений в бассейне артерий нижних конечностей в популяции пациентов, у которых также было выявлено ЗПА (ОР 0,65 при 95% ДИ от 0,44 до 0,95; $p=0,026$) [33].

Несмотря на эффективное снижение риска развития ишемических осложнений атеросклероза с помощью

ДАТ АСК и ингибиторами P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов у пациентов из группы высокого риска, такое лечение ассоциируется со значительно повышенным риском кровотечений. Осознание неблагоприятных прогностических последствий кровотечений несколько сдерживало энтузиазм в отношении использования более интенсивных схем или длительного применения ДАТ, но исследования новых вариантов антитромботического лечения продолжались [34].

Исследование COMPASS:

предпосылки и основные результаты

Тромбин играет ключевую роль в тромбообразовании, являясь наиболее мощным индуктором активации тромбоцитов через рецепторы PAR [35]. Антагонист рецепторов PAR-1 ворапаксар в исследовании TRA 2 P-TIMI 50 у 26449 пациентов с ИМ, инсультом или ЗПА в анамнезе при добавлении к стандартной АТТ значительно снижал суммарный риск смерти от ССЗ, ИМ или инсульта по сравнению с плацебо (ОР 0,87 при 95% ДИ от 0,80 до 0,94; $p<0,001$) [36]. В подгруппе больных с ЗПА ворапаксар уменьшал частоту развития острой ишемии и срочной реваскуляризации нижних конечностей [37]. Тем не менее ворапаксар не уменьшал смертность и ассоциировался с увеличением частоты умеренных или тяжелых кровотечений (ОР 1,66 при 95% ДИ от 1,43 до 1,93; $p<0,001$), в том числе внутричерепных кровоизлияний (ОР 1,94 при 95% ДИ от 1,39 до 2,70; $p<0,001$) [36]. Внедрение в практику прямых пероральных антикоагулянтов открыло новые возможности прямого ингибирования тромбина (дабигатран) или блокирования превращения протромбина в тромбин (ингибиторы фактора Ха – апиксабан, ривароксабан, эдоксабан [не зарегистрирован в РФ] при пероральной терапии). Из крупных рандомизированных исследований этих препаратов в сочетании с ДАТ у пациентов с острыми коронарными синдромами [38] оказалось успешным только ATLAS ACS 2 – TIMI⁵¹, в котором применялся ривароксабан по 2,5 мг или 5 мг 2 раза в день [39]. Такая схема антитромботической терапии ассоциировалась со снижением суммарного риска развития событий (смерть от ССО, ИМ или инсульт), а ривароксабан в дозе 2,5 мг 2 раза в день – с более низкой смертностью. Применение ривароксабана в любой дозе сопровождалось повышением частоты больших кровотечений по сравнению с плацебо, но доза 2,5 мг 2 раза в день вызывала меньше кровотечений, чем доза 5 мг 2 раза в день, включая фатальные геморрагии. Эти наблюдения способствовали формированию представлений о потенциальной роли ривароксабана в «дозе, защищающей сосуды» 2,5 мг 2 раза в день (в 3–6 раз меньше доз, используемых при фибрилляции предсердий, тромбозе глубоких вен, тромбоэмболии ле-

точной артерии) у пациентов со стабильным течением атеросклеротических ССЗ. Доклинические данные показали, что ривароксабан оказывает ангиопротективное действие с помощью различных механизмов – улучшения функции эндотелия и его фибринолитической активности, противовоспалительного действия, блокирования генерации тромбина [40].

Проект COMPASS – многоцентровое двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование, в котором сравнивали ривароксабан в дозе 2,5 мг 2 раза в день в сочетании с АСК 100 мг 1 раз в день, ривароксабан в дозе 5 мг 2 раза в день, а также АСК в дозе 100 мг 1 раз в день у пациентов со стабильной ИБС и/или ЗПА. Пациенты, не получавшие ингибитор протонного насоса, были дополнительно рандомизированы для приема пантопразола в дозе 40 мг 1 раз в сутки или плацебо с целью оценки влияния терапии на возникновение желудочно-кишечных осложнений [41].

В работу включали больных, соответствовавших критериям диагностики стабильно протекающих ИБС, ЗПА или их сочетания, предоставивших письменное информированное согласие. К критериям диагностики ИБС относились ИМ, перенесенный в течение последних 20 лет, или многососудистое поражение коронарных артерий с симптомами или анамнезом стенокардии, или многососудистое чрескожное коронарное вмешательство/коронарное шунтирование. Пациенты с ИБС моложе 65 лет должны были иметь документированное подтверждение атеросклероза минимум 2 сосудистых бассейнов или минимум 2 дополнительных фактора риска (курение в настоящее время, СД, расчетная скорость клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин/1,73 м², сердечная недостаточность или ишемический инсульт, кроме лакунарного, давностью 1 мес и более). Обязательным условием участия пациентов с ЗПА в этом исследовании являлось наличие хотя бы одного из следующих критериев: аортобедренное шунтирование, хирургическое шунтирование артерий конечностей, чрескожная транслюминальная ангиопластика с целью реваскуляризации подвздошных артерий или артерий ниже уровня паховой связки, либо ампутация конечности или стопы в связи с заболеваниями артерий, либо перемежающаяся хромота при наличии, по крайней мере, одного из следующих признаков: лодыжечно-плечевой индекс ниже 0,90 со стенозом периферической артерии ($\geq 50\%$), подтвержденным ангиографически или при дуплексном ультразвуковом сканировании; либо реваскуляризация сонных артерий или бессимптомный стеноз сонных артерий, по крайней мере, на 50%, диагностированный при дуплексном ультразвуковом сканировании или ангиографии. Основные критерии исключения: высокий риск кровотечения; инсульт давностью менее 1 мес, геморрагический или лакунарный инсульт

в анамнезе; сердечная недостаточность с фракцией выброса левого желудочка менее 30% или симптомами хронической сердечной недостаточности III–IV функционального класса по классификации NYHA; расчетная скорость клубочковой фильтрации менее 15 мл/мин/1,73 м²; использование ДАТ, антикоагулянтной или другой антитромботической терапии; не ССЗ, связанные с плохим прогнозом, по мнению исследователя [41, 42].

Первичная конечная точка эффективности состояла из суммы осложнений – смерть от ССО, ИМ или инсульт. Было предусмотрено 3 вторичных конечных точки эффективности:

- 1) суммарная частота развития ишемического инсульта, ИМ, острой ишемии нижних конечностей или смерти от ИБС;
- 2) суммарная частота развития ишемического инсульта, ИМ, острой ишемии нижних конечностей или смерти от ССО;
- 3) смерть от любой причины.

Первичная конечная точка безопасности определялась в соответствии с модифицированными критериями International Society on Thrombosis and Haemostasis для большого кровотечения и включала смертельное кровотечение; кровотечение в критическую область или орган, в том числе кровоизлияние в головной, спинной мозг, глаза, ретроперитонеальное пространство, суставы, перикард или мышцы с развитием компартмент-синдрома; кровотечение в области хирургического вмешательства, требующее повторной операции; кровотечение, которое привело к госпитализации (любое кровотечение, требовавшее оказания помощи в учреждении неотложной помощи или госпитализации, считалось большим). Отличие от исходных критериев International Society on Thrombosis and Haemostasis [43] заключалось в том, что в качестве больших расценивались все кровотечения, приведшие не только к госпитализации, но и к временному пребыванию в отделении неотложной помощи. «Чистая клиническая выгода» складывалась из суммы осложнений – смерть от ССО, инсульт, ИМ, смертельное кровотечение или кровотечение в критический орган с клиническими проявлениями.

В исследовании COMPASS участвовали 27 395 пациентов с ИБС и/или ЗПА, набранные в 602 центрах 33 стран для приема комбинации ривароксабана и АСК (n=9 152), монотерапии ривароксабаном (n=9 117) или АСК (n=9 126). Существенные различия по основным характеристикам между этими тремя группами отсутствовали. Средний возраст пациентов составлял 68,2 года, доля женщин – 22%. Исследование было прекращено досрочно, в феврале 2017 г., после средней продолжительности наблюдения 23 мес, согласно рекомендациям Комитета по мониторингу данных в связи с достижением запланированных критериев эффективности. В частности, первич-

ная конечная точка – смерть от ССЗ, ИМ или инсульт – регистрировалась у меньшего числа пациентов в группе ривароксабан + АСК по сравнению с группой АСК – 4,1% против 5,4% соответственно (ОР 0,76 при 95% ДИ от 0,66 до 0,86; $p < 0,001$). При этом применение комбинации ривароксабана и АСК сопровождалось увеличением частоты больших кровотечений, главным образом из желудочно-кишечного тракта, по сравнению с монотерапией АСК – 3,1% против 1,9% соответственно (ОР 1,70 при 95% ДИ от 1,40 до 2,05; $p < 0,001$). Не наблюдалось значительных межгрупповых различий по частоте смертельных, внутричерепных кровотечений или кровоизлияний в критические органы с клиническими симптомами. Не отмечалось значительного снижения частоты событий первичной конечной точки у пациентов, получавших лечение ривароксабаном в дозе 5 мг 2 раза в сутки, по сравнению с монотерапией АСК – 4,9% против 5,4% соответственно (ОР 0,90 при 95% ДИ от 0,79 до 1,03; $p = 0,12$). В группе монотерапии ривароксабаном частота кровотечений была выше, чем в группе АСК – 2,8% против 1,9% соответственно (ОР 1,51 при 95% ДИ от 1,25 до 1,84; $p < 0,001$) [41].

Группа комбинированной терапии ривароксабаном и АСК демонстрировала лучшие исходы при оценке событий всех вторичных конечных точек эффективности. Так, общая смертность оказалась ниже в группе приема ривароксабана и АСК – 3,4% против 4,1% в группе АСК (ОР 0,82 при 95% ДИ от 0,71 до 0,96; $p = 0,01$) [41].

Инсульт значительно реже развивался в группе комбинированной терапии ривароксабан + АСК, чем в группе АСК (0,9% в год против 1,6% в год соответственно; ОР 0,58 при 95% ДИ от 0,44 до 0,76; $p < 0,0001$) [44], а ишемический или неопределенный инсульт – практически вдвое реже (0,7% против 1,4% в год соответственно; ОР 0,51 при 95% ДИ от 0,38 до 0,68; $p < 0,0001$). Не отмечалось существенных различий по ежегодной частоте возникновения инсульта в группе монотерапии ривароксабаном по сравнению с группой АСК (ОР 0,82 при 95% ДИ от 0,65 до 1,05; $p = 0,12$), но частота смертельного и инвалидизирующего инсульта оказалась значительно меньшей (ОР 0,58 при 95% ДИ от 0,37 до 0,89; $p = 0,01$). Наблюдалась тенденция к снижению частоты развития ИМ при сравнении группы комбинированной терапии с группой АСК (1,9 и 2,2% в год соответственно; ОР 0,86 при 95% ДИ от 0,70 до 1,05; $p = 0,14$). Суммарный риск развития событий, отражавших чистую клиническую выгоду (смерть от ССЗ, инсульт, ИМ, фатальное кровотечение или кровоизлияние в критический орган с клиническими симптомами), оказался ниже в группе лечения ривароксабаном и АСК по сравнению с монотерапией АСК (4,7 и 5,9% соответственно; ОР 0,80 при 95% ДИ от 0,70 до 0,91; $p < 0,001$). Чистая клиническая выгода существенно не различалась в группах монотерапии ри-

вароксабаном или АСК (5,5 и 5,9% соответственно; ОР 0,94 при 95% ДИ от 0,84 до 1,07; $p = 0,36$) [41].

Анализ в подгруппах исследования COMPASS, проведенный у участников исследования с ИБС ($n = 24\,824$), подтвердил все основные результаты проекта в целом, включая снижение смертности в группе комбинированного лечения ривароксабаном и АСК по сравнению с получавшими только АСК (3% против 4% соответственно; ОР 0,77 при 95% ДИ от 0,65 до 0,90; $p = 0,0012$). По мнению авторов работы, добавление ривароксабана к АСК может существенно снизить заболеваемость и смертность от ИБС во всем мире [45].

Подгрупповой анализ исследования COMPASS: пациенты с заболеваниями периферических артерий

Атеросклероз является системным заболеванием, поэтому ИБС часто сочетается с поражением другого сосудистого бассейна. У пациентов с мультифокальным атеросклеротическим поражением закономерно повышается риск развития ишемических ССО [2–4]. Мультифокальный атеросклероз встречался у 32% обследованных в российской части регистра REACH, что значительно больше показателя в других популяциях [46]. В клинической практике отмечается низкая частота выявления ЗПА у пациентов с ИБС. По данным исследования IPSILON, у 26,6% пациентов с изолированной ИБС дополнительно было выявлено ЗПА (лодыжечно-плечевой индекс менее 0,90), которое более чем в половине случаев не сопровождалось симптомами [47]. Скрининговое обследование для выявления ЗПА у пациентов с ИБС позволит обнаружить группу с очень высоким риском развития ССО, которой требуется агрессивная терапия для улучшения исходов. Однако в действующих руководствах анти тромботическое лечение при стабильной ИБС и ЗПА ограничивалось монотерапией АСК или клопидогрелом [22, 23].

Анализ в подгруппах исследования COMPASS у больных с ЗПА ($n = 7\,470$, в том числе 1919 с ранее проводившейся реваскуляризацией сонных артерий либо со стенозом сонных артерий на $\geq 50\%$) показал снижение суммарной частоты развития событий первичной конечной точки (смерть от ССЗ, ИМ, инсульт) в группе получавших ривароксабан и АСК по сравнению с группой монотерапии АСК (5% против 7% соответственно; ОР 0,72 при 95% ДИ от 0,57 до 0,90; $p = 0,0047$), значимых осложнений в области конечностей, включая большие ампутации по сосудистым причинам (1 и 2% случаев соответственно; ОР 0,54 при 95% ДИ от 0,35 до 0,82; $p = 0,0037$) а также только больших ампутаций (ОР 0,30 при 95% ДИ от 0,11 до 0,80; $p = 0,011$) [41, 48]. Ривароксабан в дозе 5 мг 2 раза в день по сравнению с только АСК не снижал общую частоту развития осложнений первичной конечной точки (ОР 0,86 при 95% ДИ от 0,69 до 1,08; $p = 0,19$), но уменьшал риск развития клинически значимых ослож-

нений в области конечностей, включая большие ампутации (ОР 0,67 при 95% ДИ от 0,45 до 1,00; $p=0,05$). Большие кровотечения чаще встречались в группе лечения ривароксабаном и АСК по сравнению с группой пациентов, принимавших только АСК (ОР 1,61 при 95% ДИ от 1,12 до 2,31; $p=0,0089$). Прием ривароксабана в дозе 5 мг 2 раза в день также повышал частоту больших кровотечений по сравнению с АСК (ОР 1,68 при 95% ДИ от 1,17 до 2,40; $p=0,0043$), но не было различий по частоте смертельных кровотечений и кровотечений в критические органы [48].

Следовательно, применение ривароксабана по 2,5 мг 2 раза в день в комбинации с АСК в дозе 100 мг 1 раз в день у пациентов с сочетанием ИБС и ЗПА представляется перспективным на основании результатов исследования COMPASS.

Анализ в подгруппах исследования COMPASS: пациенты с сахарным диабетом

Согласно данным регистра REACH, у 38,3% больных ИБС имеется СД [49]. Пациенты с атеросклеротическим ССЗ и сопутствующим СД подвергаются особенно высокому риску развития ишемических осложнений [50], отличаются наибольшей частотой ампутаций нижних конечностей [51], быстрым развитием и прогрессированием дисфункции почек [52]. У пациентов с ЗПА и СД при повышении уровня гликированного гемоглобина на каждый 1% риск развития ССО (смерть от ССО, ИМ или ишемический инсульт) увеличивается на 14% [53]. Между тем анти тромботическое лечение при сочетании стабильного атеросклеротического ССЗ и СД ограничено монотерапией АСК, при непереносимости которой может применяться клопидогрел [54].

В исследовании COMPASS участвовали 6083 пациента с ИБС и СД (37% от общего числа больных), у которых в группе приема ривароксабана и АСК по сравнению с группой АСК отмечалось снижение общей частоты развития осложнений первичной конечной точки – смерть от ССО, ИМ, инсульт (ОР 0,72 при 95% ДИ от 0,58 до 0,88), а также суммы наиболее тяжелых кровотечений (со смертельным исходом, внутричерепных, в критический орган) и основных ишемических ССО (ОР 0,75 при 95% ДИ от 0,62 до 0,92), что демонстрировало значительную чистую клиническую выгоду [45].

По данным регистра REACH, более чем у 1/3 пациентов с риском развития атеротромботических осложнений имелась хроническая болезнь почек (клиренс креатинина менее 60 мл/мин) [55]. Сочетание ИБС, СД и хронической болезни почек резко повышает риск кардиальной смерти [56]. У 23% больных с ИБС или ЗПА в проекте COMPASS отмечалось снижение функции почек, и применение у них комбинированной анти тром-

ботической терапии ривароксабан + АСК снижало риск развития событий первичной конечной точки – смерть от ССО, ИМ или инсульт по сравнению с монотерапией АСК (ОР 0,75 при 95% ДИ от 0,60 до 0,94) [57], что соответствовало результатам исследования в целом.

Подгрупповой анализ исследования COMPASS: пациенты, перенесшие инфаркт миокарда

При 4-летнем наблюдении в регистре REACH суммарная частота смерти от ССО, ИМ и инсульта у пациентов с предшествовавшим ишемическим осложнением составляла 18,3%, что значительно выше показателя для больных стабильной ИБС [3]. Наблюдение за 108 315 пациентами, перенесшими ИМ, показало сохранение высокого уровня смертности от всех причин на протяжении 2–4 лет [58]. При развитии повторного ИМ риск смерти может увеличиваться еще примерно в 2 раза [59]. По данным амбулаторного регистра CLARIFY, в Российской Федерации минимум 1 ИМ в анамнезе имели 78,3% пациентов с ИБС, что значительно чаще, чем в других странах – 58,4% ($p<0,0001$) [60]. Из 24 824 больных ИБС, участвовавших в исследовании COMPASS, 69% ($n=17 028$) перенесли ИМ, в том числе 5% ($n=1 238$) – в пределах 1 года до включения, 29% ($n=7 234$) – в период от 1 до 5 лет и 34% ($n=8 520$) – более 5 лет до включения в работу [45].

Преимущество добавления ривароксабана к АСК по сравнению с монотерапией АСК отмечалось у больных ИБС без ИМ в анамнезе и прослеживалось в разные периоды после перенесенного ИМ. Так, снижение общей частоты развития ишемических осложнений (смерть от ССО, ИМ, инсульт) наблюдалось у пациентов с ИБС без ИМ (ОР 0,76 при 95% ДИ от 0,58 до 0,98), а также у пациентов, перенесших ИМ в срок менее 2 лет до включения в исследование (ОР 0,70 при 95% ДИ от 0,48 до 1,01), 2–5 лет перед включением (ОР 0,81 при 95% ДИ от 0,59 до 1,10) и более 5 лет (ОР 0,72 при 95% ДИ от 0,57 до 0,91) соответственно (p для взаимодействия 0,93). Кроме того, значительное снижение частоты развития тяжелых ишемических осложнений в группе лечения ривароксабаном и АСК наблюдалось у пациентов, перенесших чрескожное коронарное вмешательство (ОР 0,74 при 95% ДИ от 0,61 до 0,88) и у не подвергавшихся этой процедуре (ОР 0,76 при 95% ДИ от 0,61 до 0,94) соответственно (p для взаимодействия 0,85). Чистая клиническая выгода (сумма тяжелых осложнений – смерть от ССО, ИМ, инсульт, кровотечение со смертельным исходом, смертельное кровотечение или кровотечения в критические органы, сопровождающиеся симптомами) от проведения комбинированной анти тромботической терапии ривароксабаном и АСК по сравнению с применением только АСК отмечалась во всех таких подгруппах больных ИБС. В частности, частота развития этих собы-

тий уменьшалась у пациентов с ИБС без ИМ в анамнезе (ОР 0,82 при 95% ДИ от 0,64 до 1,05), а также у пациентов, перенесших ИМ в срок менее 2 лет до включения в исследование (ОР 0,72 при 95% ДИ от 0,51 до 1,03), 2–5 лет перед включением (ОР 0,82 при 95% ДИ от 0,61 до 1,11) и более 5 лет (ОР 0,76 при 95% ДИ от 0,61 до 0,95) соответственно (р для взаимодействия 0,91). Сходное существенное снижение общей частоты тяжелых ишемических осложнений и наиболее тяжелых кровотечений в группе лечения ривароксабаном и АСК регистрировалось у лиц, перенесших чрескожное коронарное вмешательство (ОР 0,78 при 95% ДИ от 0,65 до 0,93), и у не подвергавшихся данной процедуре (ОР 0,79 при 95% ДИ от 0,65 до 0,98) соответственно (р для взаимодействия 0,89) [45].

Добавление сосудистой дозы ривароксабана к АСК у пациентов, перенесших ИМ (после прекращения ДАТ), приводит к снижению риска развития основных ССО у пациентов со стабильным течением ИБС вне зависимости от наличия и давности ИМ в анамнезе. В группе комбинированной антитромботической терапии закономерно увеличивается риск кровотечений, но их количество остается низким, что сохраняет положительный баланс между пользой и риском.

Подгрупповой анализ исследования COMPASS: пациенты, получавшие пантопразол

Согласно дизайну исследования COMPASS, выполнялось частичное факторное двойное слепое исследование 3×2 с участием 17 598 пациентов со стабильной ИБС или ЗПА, получавших ривароксaban с АСК, монотерапию ривароксабаном или АСК, у которых после рандомизации дополнительно сопоставляли влияние ингибитора протонной помпы пантопразола в дозе 40 мг 1 раз в день (n=8 791) или плацебо (n=8 807) на риск кровотечений из верхнего отдела желудочно-кишечного тракта. Частота развития событий первичной конечной точки (время до первого осложнения со стороны верхнего отдела желудочно-кишечного тракта, включая явное кровотечение, кровотечение из гастродуоденальной язвы/эрозии или неизвестного происхождения, скрытое кровотечение, симптоматическая гастродуоденальная язва или 5 эрозий и более, высокие желудочно-кишечная непроходимость или перфорация) существенно не снижалась в группе пантопразола по сравнению с группой плацебо (ОР 0,88 при 95% ДИ от 0,67 до 1,15). При этом пантопразол значительно уменьшал риск гастродуоденальных кровотечений (ОР 0,52 при 95% ДИ от 0,28 до 0,94; p=0,03) [61].

Регулярное использование ингибиторов протонного насоса у пациентов, получающих низкие дозы ривароксабана и/или АСК при стабильно протекающем ССЗ атеросклеротического генеза, не уменьшает частоту разви-

тия желудочно-кишечных осложнений, но снижает риск гастродуоденальных кровотечений.

Значение кровотечений в исследовании COMPASS

В проект COMPASS не включали пациентов с исходно высоким риском кровотечений, а также применяли модифицированные критерии International Society on Thrombosis and Haemostasis, расширяющие понятие большого кровотечения. В этих условиях в качестве больших кровотечений учитывались любые, даже сравнительно незначительные кровотечения, приводившие к госпитализации, включая пребывание в отделении неотложной помощи, даже если пациент не оставался в стационаре на ночь. В результате к большим кровотечениям относились и те, которые в других исследованиях не рассматривались в качестве больших кровотечений. Абсолютное увеличение числа больших кровотечений в группе применения ривароксабана и АСК по сравнению с группой АСК составляло 1,2% за 23 мес (0,63% в год). Выбранное определение чистой клинической выгоды позволило продемонстрировать достоверный положительный баланс между снижением риска смерти от ССО, ИМ или инсульта, с одной стороны, и наиболее тяжелых кровотечений, с другой (ОР 0,80 при 95% ДИ от 0,70 до 0,91), т. е. значимую пользу комбинированной антитромботической терапии [41].

Комбинированная антитромботическая терапия в исследовании COMPASS существенно увеличивала частоту больших кровотечений в основном в первый год лечения (ОР 2,32 при 95% ДИ от 1,75 до 3,07), но не в последующем, когда наблюдалась лишь тенденция к росту этого показателя [45].

На конгрессе Европейского общества кардиологов 2018 г. в Мюнхене J. W. Eikelboom представлял результаты анализа в подгруппах исследования COMPASS, посвященного связи ранних кровотечений на фоне антитромботической терапии и выявления онкологических заболеваний [62]. У пациентов, перенесших желудочно-кишечное кровотечение, рак выявлялся в 7,8% случаев, тогда как у не переносивших такое кровотечение – в 0,9% случаев (ОР 12,9 при 95% ДИ от 9,77 до 17,0; p<0,0001). У больных с кровотечением из мочеполового тракта рак диагностировался в 13,4% случаев, а в отсутствие такого кровотечения – в 0,3% случаев (ОР 83,4 при 95% ДИ от 58,6 до 118,6; p<0,0001). Большая часть онкологических заболеваний, выявлявшихся в связи с кровотечением, обнаруживалась в первые 6 мес (77,1% для локализации рака в желудочно-кишечном тракте и 88,7% – в мочеполовом тракте). Следовательно, подобные ранние кровотечения на фоне антитромботической терапии служат показанием к поиску злокачественного новообразования в соответствующих органах.

Влияние результатов исследования COMPASS на клиническую практику

Антитромботическое лечение признается ключевым компонентом вторичной профилактики ИБС, особенно у пациентов, перенесших имплантацию коронарного стента [63]. Применение ДАТ (комбинации АСК и ингибитора рецепторов P2Y₁₂ тромбоцитов) является стандартом медицинской помощи в течение первого года после острого коронарного синдрома, но оптимальная ее продолжительность окончательно не установлена [64, 65]. ДАТ продолжительностью более 1 года у пациентов с высоким риском после ИМ способна уменьшить частоту развития ишемических осложнений, в основном ИМ и тромбоза стента, тогда как ее выгода после чрескожного коронарного вмешательства у больных стабильной ИБС представлялась несущественной. Результаты исследования COMPASS у пациентов со стабильной ИБС, 2/3 из которых перенесли ИМ, показали, что сочетание очень низкой дозы ривароксабана и АСК уменьшает риск развития тяжелых ишемических осложнений, в том числе снижает сердечно-сосудистую и общую смертность. У пациентов с ЗПА отмечалась выраженная польза такой терапии, уменьшавшей риск развития тяжелых сосудистых осложнений в области нижних конечностей, включая ампутации [41]. В настоящее время нет результатов непосредственных сравнений ДАТ и ривароксабана в комбинации с АСК у пациентов с высоким риском развития ишемических осложнений. Поэтому выбор стратегии антитромботического лечения требует тщательной индивидуальной оценки риска развития ишемии и кровотечения, а также вероятного механизма тромботического осложнения перед назначением терапии [66]. Следует учитывать, что сочетание ривароксабана с АСК может превосходить ДАТ в способности предупреждать инсульт. Хотя исследование COMPASS показало сопоставимую эффективность комбинированной антитромботической терапии в различных подгруппах, пациенты с самым высоким исходным риском развития ишемии с большей вероятностью достигнут максимального абсолютного снижения риска развития ишемических осложнений [67]. Недавно S. S. Anand и соавт. [68], проведя дополнительную

стратификацию риска у больных, участвовавших в исследовании COMPASS, установили максимальный риск развития ишемических осложнений у пациентов с атеросклеротическими сосудистыми заболеваниями при поражении 2 сосудистых бассейнов и более, наличии сердечной недостаточности, дисфункции почек или СД.

Применение критериев включения и исключения, использовавшихся в исследовании COMPASS, для пациентов с ИБС или ЗПА из международного регистра REACH (n=31873) позволило выявить, что у 29,9% больных имелись критерии исключения и дополнительно 17,2% не соответствовали критериям включения. В итоге более 50% лиц со стабильными атеросклеротическими ССЗ из когорты, отражающей реальную картину, теоретически могут иметь показания к терапии ривароксабаном в дозе 2,5 мг 2 раза в день и АСК в дозе 100 мг 1 раз в день [69].

Заключение

Пациенты со стабильной формой ишемической болезни сердца и атеросклеротическим поражением периферических артерий имеют высокий риск развития ишемических осложнений, сохраняющийся, несмотря на проведение современных мероприятий вторичной профилактики. Согласно результатам исследования COMPASS, добавление ривароксабана в дозе 2,5 мг 2 раза в день к ацетилсалициловой кислоте может оказаться полезным у пациентов со стабильным течением атеросклеротического сердечно-сосудистого заболевания при высоком риске развития тяжелых сердечно-сосудистых осложнений, но низком риске кровотечений. В настоящее время указанная комбинированная антитромботическая терапия уже одобрена для применения в США, Канаде, Европейском союзе и Российской Федерации у пациентов со стабильной формой ишемической болезни сердца и/или клинически значимым атеросклерозом периферических артерий.

Публикация подготовлена при поддержке АО «БАЙЕР», PP-XAR-RU-0259-1

Статья поступила 01.11.19

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP et al. Heart Disease and Stroke Statistics – 2019 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139(10):e56–528. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000659
- Gerhard-Herman MD, Gornik HL, Barrett C, Barshes NR, Corriere MA, Drachman DE et al. 2016 AHA/ACC Guideline on the Management of Patients With Lower Extremity Peripheral Artery Disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;69(11):e71–126. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.11.007
- Bhatt DL, Eagle KA, Ohman EM, Hirsch AT, Goto S, Mahoney EM et al. Comparative Determinants of 4-Year Cardiovascular Event Rates in Stable Outpatients at Risk of or With Atherothrombosis. *JAMA*. 2010;304(12):1350–7. DOI: 10.1001/jama.2010.1322
- Steg PhG, Bhatt DL, Wilson PWF, D'Agostino R, Ohman EM, Röther J et al. One-Year Cardiovascular Event Rates in Outpatients With Atherothrombosis. *JAMA*. 2007;297(11):1197. DOI: 10.1001/jama.297.11.1197
- Maron DJ, Mancini GBJ, Hartigan PM, Spertus JA, Sedlis SP, Kostuk WJ et al. Healthy Behavior, Risk Factor Control, and Survival

- in the COURAGE Trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;72(19):2297–305. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.08.2163
6. Kotseva K, Wood D, De Bacquer D. Determinants of participation and risk factor control according to attendance in cardiac rehabilitation programmes in coronary patients in Europe: EUROASPIRE IV survey. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2018;25(12):1242–51. DOI: 10.1177/2047487318781359
7. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APHA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2019;139(25):e1082–143. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000625
8. De Backer G, Jankowski P, Kotseva K, Mirakhimov E, Reiner Ž, Rydén L et al. Management of dyslipidaemia in patients with coronary heart disease: Results from the ESC-EORP EUROASPIRE V survey in 27 countries. *Atherosclerosis*. 2019;285:135–46. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.03.014
9. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *New England Journal of Medicine*. 2015;372(25):2387–97. DOI: 10.1056/NEJMoa1410489
10. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *New England Journal of Medicine*. 2017;376(18):1713–22. DOI: 10.1056/NEJMoa1615664
11. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R et al. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *New England Journal of Medicine*. 2018;379(22):2097–107. DOI: 10.1056/NEJMoa1801174
12. Kazi DS, Penko J, Coxson PG, Guzman D, Wei PC, Bibbins-Domingo K. Cost-Effectiveness of Alirocumab: A Just-in-Time Analysis Based on the ODYSSEY Outcomes Trial. *Annals of Internal Medicine*. 2019;170(4):221–9. DOI: 10.7326/M18-1776
13. Ganda OP, Bhatt DL, Mason RP, Miller M, Boden WE. Unmet Need for Adjunctive Dyslipidemia Therapy in Hypertriglyceridemia Management. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;72(3):330–43. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.04.061
14. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, Ketchum SB et al. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. *The New England Journal of Medicine*. 2019;380(1):11–22. DOI: 10.1056/NEJMoa1812792
15. Diamantis E, Kyriakos G, Quiles-Sanchez LV, Farmaki P, Troupis T. The Anti-Inflammatory Effects of Statins on Coronary Artery Disease: An Updated Review of the Literature. *Current Cardiology Reviews*. 2017;13(3):209–16. DOI: 10.2174/1573403X13666170426104611
16. Ridker PM. Residual inflammatory risk: addressing the obverse side of the atherosclerosis prevention coin. *European Heart Journal*. 2016;37(22):1720–2. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw024
17. 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
18. Ridker PM, Everett BM, Pradhan A, MacFadyen JG, Solomon DH, Zaharris E et al. Low-Dose Methotrexate for the Prevention of Atherosclerotic Events. *New England Journal of Medicine*. 2019;380(8):752–62. DOI: 10.1056/NEJMoa1809798
19. Collins R, Reith C, Emberson J, Armitage J, Baigent C, Blackwell L et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *The Lancet*. 2016;388(10059):2532–61. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31357-5
20. Libby P. Mechanisms of Acute Coronary Syndromes. *New England Journal of Medicine*. 2013;369(9):882–4. DOI: 10.1056/NEJMc1307806
21. Angiolillo DJ, Ueno M, Goto S. Basic Principles of Platelet Biology and Clinical Implications. *Circulation Journal*. 2010;74(4):597–607. DOI: 10.1253/circj.CJ-09-0982
22. Montalescot G, Sechtem W, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal*. 2013;34(38):2949–3003. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz296
23. Aboyans V, Ricco J-B, Bartelink M-LEL, Björck M, Brodmann M, Cohnert T et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *European Heart Journal*. 2018;39(9):763–816. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx095
24. Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, Peto R et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *The Lancet*. 2009;373(9678):1849–60. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60503-1
25. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet* (London, England). 1996;348(9038):1329–39. PMID: 8918275
26. Anand S, Yusuf S, Xie C, Pogue J, Eikelboom J, Budaj A et al. Oral Anticoagulant and Antiplatelet Therapy and Peripheral Arterial Disease. *New England Journal of Medicine*. 2007;357(3):217–27. DOI: 10.1056/NEJMoa065959
27. Johnston SC, Amarencu P, Albers GW, Denison H, Easton JD, Evans SR et al. Ticagrelor versus Aspirin in Acute Stroke or Transient Ischemic Attack. *New England Journal of Medicine*. 2016;375(1):35–43. DOI: 10.1056/NEJMoa1603060
28. Schunkert H, Boening A, von Scheidt M, Lanig C, Gusmini F, de Waha A et al. Randomized trial of ticagrelor vs. aspirin in patients after coronary artery bypass grafting: the TiCAB trial. *European Heart Journal*. 2019;40(29):2432–40. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz185
29. Hiatt WR, Fowkes FGR, Heizer G, Berger JS, Baumgartner I, Held P et al. Ticagrelor versus Clopidogrel in Symptomatic Peripheral Artery Disease. *New England Journal of Medicine*. 2017;376(1):32–40. DOI: 10.1056/NEJMoa1611688
30. Rothberg MB, Celestin C, Fiore LD, Lawler E, Cook JR. Warfarin plus Aspirin after Myocardial Infarction or the Acute Coronary Syndrome: Meta-Analysis with Estimates of Risk and Benefit. *Annals of Internal Medicine*. 2005;143(4):241–50. DOI: 10.7326/0003-4819-143-4-200508160-00005
31. Bhatt DL, Fox KAA, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *The New England Journal of Medicine*. 2006;354(16):1706–17. DOI: 10.1056/NEJMoa060989
32. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, Steg PG, Storey RF, Jensen EC et al. Long-Term Use of Ticagrelor in Patients with Prior Myocardial Infarction. *New England Journal of Medicine*. 2015;372(19):1791–800. DOI: 10.1056/NEJMoa1500857
33. Bonaca MP, Bhatt DL, Storey RF, Steg PG, Cohen M, Kuder J et al. Ticagrelor for Prevention of Ischemic Events After Myocardial Infarction in Patients With Peripheral Artery Disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016;67(23):2719–28. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.03.524
34. Moon JY, Franchi F, Rollini F, Angiolillo DJ. The quest for safer anti-thrombotic treatment regimens in patients with coronary artery disease: new strategies and paradigm shifts. *Expert Review of Hematology*. 2018;11(1):5–12. DOI: 10.1080/17474086.2018.1400378
35. Angiolillo DJ, Capodanno D, Goto S. Platelet thrombin receptor antagonism and atherothrombosis. *European Heart Journal*. 2010;31(1):17–28. DOI: 10.1093/eurheartj/ehp504
36. Morrow DA, Braunwald E, Bonaca MP, Ameriso SF, Dalby AJ, Fish MP et al. Vorapaxar in the Secondary Prevention of Atherothrombotic Events. *New England Journal of Medicine*. 2012;366(15):1404–13. DOI: 10.1056/NEJMoa1200933
37. Bonaca MP, Creager MA, Olin J, Scirica BM, Gilchrist IC, Murphy SA et al. Peripheral Revascularization in Patients With Peripheral Artery Disease With Vorapaxar: Insights From the TRA 2°P-TIMI 50 Trial. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2016;9(20):2157–64. DOI: 10.1016/j.jcin.2016.07.034
38. Moon JY, Nagaraju D, Franchi F, Rollini F, Angiolillo DJ. The role of oral anticoagulant therapy in patients with acute coronary syndrome. *Therapeutic Advances in Hematology*. 2017;8(12):353–66. DOI: 10.1177/2040620717733691
39. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, Bassand J-P, Bhatt DL, Bode C et al. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome.

- The New England Journal of Medicine. 2012;366(1):9–19. DOI: 10.1056/NEJMoa1112277
40. Sanmartín M, Bellmunt S, Cosín-Sales J, García-Moll X, Riera-Mestre A, Almendro-Delia M et al. Role of rivaroxaban in the prevention of atherosclerotic events. Expert Review of Clinical Pharmacology. 2019;12(8):771–80. DOI: 10.1080/17512433.2019.1637732
41. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, Dagenais GR, Hart RG, Shestakovska O et al. Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. New England Journal of Medicine. 2017;377(14):1319–30. DOI: 10.1056/NEJMoa1709118
42. Bosch J, Eikelboom JW, Connolly SJ, Brunz NC, Lanius V, Yuan F et al. Rationale, Design and Baseline Characteristics of Participants in the Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies (COMPASS) Trial. Canadian Journal of Cardiology. 2017;33(8):1027–35. DOI: 10.1016/j.cjca.2017.06.001
43. Schulman S, Kearon C. Definition of major bleeding in clinical investigations of antithrombotic medicinal products in non-surgical patients: Definitions of major bleeding in clinical studies. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2005;3(4):692–4. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2005.01204.x
44. Sharma M, Hart RG, Connolly SJ, Bosch J, Shestakovska O, Ng KKH et al. Stroke Outcomes in the COMPASS Trial. Circulation. 2019;139(9):1134–45. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035864
45. Connolly SJ, Eikelboom JW, Bosch J, Dagenais G, Dyal L, Lanis F et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable coronary artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. The Lancet. 2018;391(10117):205–18. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32458-3
46. Panchenko E.P. Results of Three Year Observation of Outpatients With Clinical Manifestations of Atherothrombosis (Analysis of Russian Population of REACH Registry). Kardiologiya. 2009;49(10):9–15. [Russian: Панченко Е.П. по поручению участников регистра REACH в РФ. Результаты трехлетнего наблюдения за амбулаторными больными с клиническими проявлениями атеротромбоза (анализ российской популяции регистра REACH). Кардиология. 2009;49(10):9–15]
47. Kownator S, Cambou J-P, Cacoub P, Léger P, Luizi F, Herrmann M-A et al. Prevalence of unknown peripheral arterial disease in patients with coronary artery disease: Data in primary care from the IPSILON study. Archives of Cardiovascular Diseases. 2009;102(8–9):625–31. DOI: 10.1016/j.acvd.2009.05.004
48. Anand SS, Bosch J, Eikelboom JW, Connolly SJ, Diaz R, Widimsky P et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable peripheral or carotid artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. The Lancet. 2018;391(10117):219–29. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32409-1
49. Bhatt DL, Steg PG, Ohman EM, Hirsch AT, Ikeda Y, Mas JL et al. International Prevalence, Recognition, and Treatment of Cardiovascular Risk Factors in Outpatients With Atherothrombosis. JAMA. 2006;295(2):180. DOI: 10.1001/jama.295.2.180
50. Bittner V, Bertollet M, Barraza Felix R, Farkouh ME, Goldberg S, Ramanathan KB et al. Comprehensive Cardiovascular Risk Factor Control Improves Survival. Journal of the American College of Cardiology. 2015;66(7):765–73. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.06.019
51. Hingorani A, LaMuraglia GM, Henke P, Meissner MH, Loretz L, Zinszer KM et al. The management of diabetic foot: A clinical practice guideline by the Society for Vascular Surgery in collaboration with the American Podiatric Medical Association and the Society for Vascular Medicine. Journal of Vascular Surgery. 2016;63(2 Suppl):3S–21S. DOI: 10.1016/j.jvs.2015.10.003
52. Tuttle KR, Bakris GL, Bilous RW, Chiang JL, de Boer IH, Goldstein-Fuchs J et al. Diabetic Kidney Disease: A Report From an ADA Consensus Conference. Diabetes Care. 2014;37(10):2864–83. DOI: 10.2337/dc14-1296
53. Low Wang CC, Blomster JJ, Heizer G, Berger JS, Baumgartner I, Fowkes FGR et al. Cardiovascular and Limb Outcomes in Patients With Diabetes and Peripheral Artery Disease. Journal of the American College of Cardiology. 2018;72(25):3274–84. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.09.078
54. American Diabetes Association. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes – 2019. Diabetes Care. 2019;42(Suppl 1):S103–23. DOI: 10.2337/dc19-S010
55. Dumaine RL, Montalescot G, Steg PG, Ohman EM, Eagle K, Bhatt DL. Renal function, atherothrombosis extent, and outcomes in high-risk patients. American Heart Journal. 2009;158(1):141–148. e1. DOI: 10.1016/j.ahj.2009.05.011
56. Hakeem A, Bhatti S, Karmali KN, Dillie KS, Cook JR, Xu J et al. Renal Function and Risk Stratification of Diabetic and Nondiabetic Patients Undergoing Evaluation for Coronary Artery Disease. JACC: Cardiovascular Imaging. 2010;3(7):734–45. DOI: 10.1016/j.jcmg.2010.06.001
57. Fox KAA, Eikelboom JW, Shestakovska O, Connolly SJ, Metcalfe KP, Yusuf S. Rivaroxaban Plus Aspirin in Patients With Vascular Disease and Renal Dysfunction: From the COMPASS Trial. Journal of the American College of Cardiology. 2019;73(18):2243–50. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.02.048
58. Jernberg T, Hasvold P, Henriksson M, Hjelm H, Thuresson M, Janzon M. Cardiovascular risk in post-myocardial infarction patients: nationwide real world data demonstrate the importance of a long-term perspective. European Heart Journal. 2015;36(19):1163–70. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv505
59. Nakatani D, Sakata Y, Suna S, Usami M, Matsumoto S, Shimizu M et al. Incidence, Predictors, and Subsequent Mortality Risk of Recurrent Myocardial Infarction in Patients Following Discharge for Acute Myocardial Infarction. Circulation Journal. 2013;77(2):439–46. DOI: 10.1253/circj.CJ-11-1059
60. Shalnova S.A., Oganov R.G., Steg Ph.G., Ford I. Coronary Artery Disease in Russia: Today's Reality Evidenced by the International CLARIFY Registry. Kardiologiya. 2013;53(8):28–33. [Russian: Шальнова С.А., Оганов Р.Г., Стэг Ф.Г., Форд Й. Ишемическая болезнь сердца. Современная реальность по данным всемирного регистра CLARIFY. Кардиология. 2013;53(8):28-33]
61. Moayyedi P, Eikelboom JW, Bosch J, Connolly SJ, Dyal L, Shestakovska O et al. Pantoprazole to Prevent Gastrointestinal Events in Patients Receiving Rivaroxaban and/or Aspirin in a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. Gastroenterology. 2019;157(2):403–412.e5. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.04.041
62. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, Shestakovska O, Aboyans V, Alings M et al. Bleeding and New Cancer Diagnosis in Patients With Atherosclerosis. Circulation. 2019;140(18):1451–9. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.041949
63. Capodanno D, Alfonso F, Levine GN, Valgimigli M, Angiolillo DJ. ACC/AHA Versus ESC Guidelines on Dual Antiplatelet Therapy. Journal of the American College of Cardiology. 2018;72(23):2915–31. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.09.057
64. Elliott J, Kelly SE, Bai Z, Liu W, Skidmore B, Boucher M et al. Optimal Duration of Dual Antiplatelet Therapy Following Percutaneous Coronary Intervention: An Umbrella Review. Canadian Journal of Cardiology. 2019;35(8):1039–46. DOI: 10.1016/j.cjca.2019.01.021
65. Yin S-H-L, Xu P, Wang B, Lu Y, Wu Q-Y, Zhou M-L et al. Duration of dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention with drug-eluting stent: systematic review and network meta-analysis. BMJ. 2019;365:l2222. DOI: 10.1136/bmj.l2222
66. Sumaya W, Geisler T, Kristensen SD, Storey RF. Dual Antiplatelet or Dual Antithrombotic Therapy for Secondary Prevention in High-Risk Patients with Stable Coronary Artery Disease? Thrombosis and Haemostasis. 2019;19(10):1583–9. DOI: 10.1055/s-0039-1679903
67. Hiatt WR, Hess CN, Bonaca MP. Heterogeneity of Risk and Benefit in Subgroups of COMPASS: Relatively Similar But Absolutely Different. Journal of the American College of Cardiology. 2019;73(25):3292–4. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.05.007
68. Anand SS, Eikelboom JW, Dyal L, Bosch J, Neumann C, Widimsky P et al. Rivaroxaban Plus Aspirin Versus Aspirin in Relation to Vascular Risk in the COMPASS Trial. Journal of the American College of Cardiology. 2019;73(25):3271–80. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.02.079
69. Darmon A, Bhatt DL, Elbez Y, Aboyans V, Anand S, Bosch J et al. External applicability of the COMPASS trial: an analysis of the reduction of atherothrombosis for continued health (REACH) registry. European Heart Journal. 2018;39(9):750–757a. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx658

Обрезан А. Г.^{1,2}, Щербакова Н. В.¹

¹ ГОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет», Россия

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

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ПАТОЛОГИИ МИОКАРДА У БОЛЬНЫХ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

Миокард, обладающий высокой метаболической активностью, реагирует на нарушения обмена веществ и энергетический дисбаланс под действием растущего злокачественного новообразования. Кроме того, сама опухоль способна продуцировать вещества, оказывающие непосредственное влияние на обменные процессы и жизненный цикл не затронутых опухолевым процессом клеток, в том числе кардиомиоцитов. В обзоре резюмированы и систематизированы имеющиеся на сегодняшний день данные исследований, посвященных отдельным аспектам повреждающего действия онкогенов и факторов, связанных с опухолевым процессом, на сердечную мышцу, морфофункциональным изменениям со стороны сердечно-сосудистой системы онкологических пациентов, подробно описаны патогенетические механизмы их развития.

Ключевые слова Вторичные поражения миокарда; кардиомиопатия у онкологических больных; метаболические изменения у онкологических больных

Для цитирования Obrezan A. G., Shcherbakova N. V. Pathogenetic mechanisms of development of myocardial pathology in patients with malignant tumors: the current state of the problem. *Kardiologiia*. 2020;60(2):142–154. [Russian: Обрезан А. Г., Щербакова Н. В. Патогенетические механизмы развития патологии миокарда у больных со злокачественными новообразованиями: современное состояние проблемы. *Кардиология*. 2020;60(2):142–154]

Автор для переписки Щербакова Наталья Владимировна. E-mail: dr-lnv@yandex.ru

В 1968 году G. E. Burch с соавт. опубликовали данные исследования, в котором показали, что масса сердца у пациентов, умерших в результате онкологического заболевания, меньше, чем среднепопуляционная [1]. В 1980 г. более чем на 4 700 аутопсийных исследованиях L. Houten и A. A. Reiley выявили, что среди умерших со злокачественными новообразованиями (ЗНО) в 11% случаев причиной смерти была сердечно-сосудистая патология. Чаще всего наблюдались инфекционное поражение сердца, лекарственно-индуцированная кардиотоксичность, электролитные нарушения, однако в 20% случаев причиной смерти было нарушение сердечной функции, ассоциированное с опухолью [2]. В исследовании R. Mamidanna сердечные причины смерти регистрировались в 13,5% (в течение 30 дней после селективной резекции колоректального рака) и 5,7% случаев (в течение года после резекции) у пациентов до 65 лет (при предшествующей сопутствующей сердечной патологии у 5,2%), в то время как в той же возрастной группе смертность от сердечной патологии составляет всего 0,4–0,5% [3]. Это свидетельствует о том, что причинами сердечной смерти у онкологических больных являются не только последствия предшествующих кардиоваскулярных заболеваний. W. McBride и его группа выявили, что у 50% больных со множественной миеломой на фоне опухолевого процесса развивалась сердечная недостаточность (СН) [4]. C. Drott и K. Lundholm выявили снижение потребления кислорода миокардом на экспериментальной модели рака [5].

В многочисленных работах описываются клинические проявления поражения сердечно-сосудистой системы у онкологических больных, характерные гистологические, ультраструктурные изменения и нарушение биохимизма кардиомиоцитов, однако терминология для обозначения этой патологии не является общепринятой. В зарубежной литературе разные авторы обозначают нарушение структуры и функции сердца, ассоциированное с течением опухолевого процесса, как «сердечная атрофия» (cardiac atrophy), «опухоль-ассоциированная кардиомиопатия» (cancer-associated cardiomyopathy), «сердечная кахексия» (cardiac cachexia), атрофическое ремоделирование миокарда (cardiac atrophic remodeling), а иногда авторы вообще избегают отчетливого определения этой патологии, употребляя словосочетания «повреждение сердца/миокарда» (cardiac injury или altered cardiac muscle). По нашему мнению, к обозначению комплекса структурных и метаболических изменений сердца при онкопатологии подходит термин «кардиомиопатия» (КМП). Согласно определению, предложенному в 2006 году Американской кардиологической ассоциацией (ААК), наиболее принятому сегодня в мире и взятому за основу в руководстве по кардиологии Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) 2010 года, «КМП – гетерогенная группа заболеваний различной этиологии (часто генетически обусловленных), сопровождающихся механической и/или электрической дисфункцией миокарда и (в ряде случаев) непропорцио-

нальной гипертрофией или дилатацией» [6, 7]. Учитывая, что течение опухолевого процесса сопровождается комплексом доказанных на экспериментальных моделях и в клинических исследованиях структурных и функциональных изменений сердечной мышцы, мы считаем корректным использование термина «кардиомиопатия» для обозначения патологии сердца, вызванной наличием ЗНО. Тем не менее индуцированная опухолевым процессом КМП, как и многие другие вторичные КМП, не нашла своего места в классификации Всемирной Организации Здравоохранения 1995 года. Также и в более поздней классификации ААС (2006) среди множества различных этиопатогенетических вариантов КМП, развивающаяся у онкологических больных, не отражена. В то же время патогенетические механизмы поражения миокарда при онкологических процессах, несомненно, нацеливают на терминологическое применение КМП.

Общие механизмы влияния опухоли на метаболизм и энергетику кардиомиоцитов

Опухолевые процессы в той или иной степени приводят к нарушению обмена веществ и энергетическому дисбалансу, что обусловлено взаимоотношениями здоровых и малигнизированных клеток. Миокард, обладающий высокой метаболической активностью и чувствительный к нейрогуморальным влияниям, безусловно, реагирует на изменения гомеостаза под действием растущего ЗНО. Развивающиеся изменения электролитного, белкового, липидного, углеводного обменов, коагулопатия, эндогенная интоксикация продуктами распада опухоли, анемия, гормональные и иммунологические нарушения способны негативно влиять на метаболизм и энергетику кардиомиоцитов, приводя впоследствии к дисфункции и структурным изменениям сердца.

Нарушение углеводного обмена при ЗНО и его влияние на кардиомиоциты

Первые исследования, посвященные проблемам взаимодействия интактных и опухолевых клеток в организме, появились в начале XX века, на заре становления биохимии как отдельной науки. Именно тогда было показано, что рост опухоли сопровождается повышенным потреблением глюкозы и кислородным голоданием, причем в опытах *in vitro* доказана более высокая жизнеспособность малигнизированных клеток по сравнению со здоровыми в условиях гипоксии и более быстрая утилизация ими глюкозы (эффект Варбурга) [8].

Начиная со второй половины XX века, когда биохимия прочно укрепились в рядах медико-биологических наук и в ее арсенале появлялись новые методы исследований, активно разрабатывались различные теории канцерогенеза, изучались молекулярные механизмы индукции,

роста и регуляции ЗНО, предметом многих работ стал вопрос о системном действии опухолей и патогенетических основах этого влияния. Так, в 1974 году В. С. Шапот, изучая системное действие опухоли, отмечал, что она конкурирует с интактными тканями за необходимые для ее роста метаболиты (аминокислоты, глюкозу, микроэлементы, нуклеиновые основания, витамины и др.), и назвал это феноменом «субстратной ловушки» [9]. Известно, что в озлокачествленных клетках основным источником аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ) является гликолиз – неэкономичная форма обеспечения метаболических процессов, так называемый энергетический атипизм опухолевой ткани. Скорость потребления опухолью глюкозы гораздо больше скорости ее поступления в кровь, что ведет к развитию гипогликемии и к снижению содержания глюкозы в тканях. В ответ на гипогликемический эффект развивается гиперфункция коры надпочечников. Увеличение секреции глюкокортикоидов, направленное на обеспечение глюконеогенеза, параллельно приводит к активизации катаболических процессов, усиливая дистрофические процессы в миокарде. «Гипогликемическое давление» служит триггером энергетического дефицита клеток организма, в том числе кардиомиоцитов, и пусковым механизмом неспецифического действия опухоли. Кроме того, у пациентов со ЗНО продемонстрировано развитие инсулинорезистентности, что усугубляет энергетическое голодание тканей [10]. Более того, D. Humberstone с соавт. (1988) показали значимую зависимость метаболизма глюкозы и скорости глюконеогенеза от гистологической структуры опухоли. Так, скорость глюконеогенеза у пациентов с саркомами была в 2–3 раза выше, чем в контрольной группе, а у пациентов с верифицированной лимфомой – значительно не отличалась [11]. Оказалось, что особенности дисметаболических изменений зависят и от локализации новообразования. Так, D. Dempsey (1984) выявил, что у пациентов со ЗНО органов желудочно-кишечного тракта активность глюконеогенеза была на 70% выше, чем у здоровых лиц [12].

Нарушения обмена белков как патогенетический механизм КМП, ассоциированной с опухолевым процессом

В течение длительного времени организм пытается компенсировать системное влияние опухоли, но в конечном итоге это приводит к уменьшению снабжения органов кислородом, иммуносупрессии и дистрофическим изменениям. Метаболический атипизм проявляется в перестройках, направленных на обеспечение роста ЗНО, усиленный синтез онкобелков, приспособление к относительному дефициту кислорода. Утратившая контроль над процессами деления и апоптоза клетка активно син-

тезирует эмбриональные белки, изоэнзимы некоторых ферментов и других соединений, обеспечивающих рост новообразования (стимуляторы ангиогенеза и паракринные регуляторы). Попадая в системный кровоток и имея гормоно- и медиаторо-подобные свойства, эти соединения могут вызывать патофизиологические реакции, клинически проявляющиеся симптомами, объединенными в паранеопластический синдром. Высокая активность синтетических процессов в опухоли требует повышенного потребления азотистых оснований, аминокислот (опухоль – «ловушка азотистых соединений») [13]. Клиницистам хорошо известны проявления нарушения белкового обмена у онкологических больных в виде гипоальбумин- и гипопроteinемии, прогрессирующего снижения массы тела вплоть до раковой кахексии [14, 15]. Многие исследователи подтверждают на лабораторных моделях грызунов, что опухолевому процессу и раковой кахексии сопутствует изменение белкового обмена с преобладанием катаболических процессов, что, вкупе с нарушением всасывания и усвоения белков [16], ведет к развитию белковой недостаточности, кахексии и дистрофии миокарда [17–22].

Кроме неспецифического действия опухоли, заключающегося в конкурентной борьбе малигнизированных клеток за метаболиты, выяснилось, что растущее ЗНО синтезирует само или способствует выработке организмом в ответ на представление опухолевых антигенов специфических сигнальных веществ – цитокинов. Ряд исследований подтвердил роль продуцируемых в организме интерлейкинов-1 и 6 (IL-1, IL-6), фактора некроза опухоли- α (TNF- α), интерферона- γ (INF- γ) и цитокинов группы факторов роста и имплантации, а также производимых малигнизированными клетками фактора индукции протеасом и липид-индуцирующего фактора в развитии дисфункции миокарда на лабораторной модели и у пациентов с раковой кахексией [23]. Известно, что гиперпродукция TNF- α коррелирует с деградацией фибриллярного коллагена, активацией апоптоза и гипертрофией кардиомиоцитов. TNF- α и IL-1 связаны с развитием ремоделирования левого желудочка (ЛЖ) и формированием СН [24]. Взаимодействуя с рецепторами кардиомиоцитов, перечисленные выше провоспалительные цитокины запускают каскадные пути через митоген-активируемый протеинкиназный (МАРК) путь и систему каспаз, что приводит к апоптозу клеток миокарда. Роль цитокинов в развитии КМП на фоне опухолевого процесса показана на модели грызунов. По данным отдельных исследований, IL-6 через P44/42 МАРК влияет на убиквитин-протеасомную систему, ускоряя деградацию белков кардиомиоцитов [18]. Влияние на серин-специфическую I κ B киназу (IKK) вызывает фосфорилирование и последующую деградацию I κ B, что, в свою очередь, влияет

на NF- κ B (NF- κ B) – универсальный фактор транскрипции, контролирующий экспрессию генов иммунного ответа, апоптоза и клеточного цикла. Так как он находится в цитоплазме клетки в неактивном состоянии в комплексе с ингибиторным белком I κ B, то деградация I κ B приводит к тому, что NF- κ B высвобождается от ингибирующего комплекса, транслоцируется в ядро и активирует транскрипцию контролируемых генов, отвечающих за апоптоз и протеасомную аутофагию. Повышение уровня IL-6 и представления его рецептора были выявлены в миокарде мышей линии C-26 [18], в этом же исследовании получены данные по активации сигнальных путей, опосредованных NF- κ B и каспазами. Влияние на NF- κ B реализуется и через белок, относящийся к семейству TNF – TNF-связанный индуктор апоптоза (TWEAK) и его рецептор Fn14, их концентрация повышалась и усиливала явления апоптоза кардиомиоцитов в исследовании на экспериментальной модели крыс с раком молочной железы [25]. Течению злокачественной опухоли сопутствует повышение концентрации миостатина, лиганда трансформирующего фактора роста (TGF- β). TGF- β нарушает взаимодействие ионов кальция и саркоплазматического ретикула кардиомиоцитов, что ведет к нарушению сократительной способности сердца [26]. Миостатин, связываясь с активновым рецептором II типа (ActRIIB), запускает каскадную реакцию с участием белков семейства SMAD, преобразователей сигналов и транскрипционных модуляторов, в основном экспрессирующихся в миокарде, скелетной мускулатуре и эндотелиальных клетках. Исследование A. I. Padrao и его группы демонстрирует повышение уровня содержания сигнального белка SMAD-3 у мышей со сниженной массой миокарда на фоне опухолевого процесса [25]. Функция белков семейства SMAD заключается в регуляции пролиферации, дифференцировки и апоптоза, в том числе через внутриклеточный сигнальный путь PI3K/Akt/mTOR, и параллельно они способны активировать протеолиз. Киназы Akt и mTOR не только отвечают за контроль апоптоза, рост, пролиферацию клеток, метаболизм, но и выполняют тканеспецифичную функцию в работе сердца. Кроме того, киназа Akt является функциональным антагонистом фактора транскрипции FoxO1. Эта киназа препятствует транслокации FoxO1 в ядро клетки, запуская через лигазы убиквитинового пути MuRF-1 и атрогин (atrogin-1), убиквитин-зависимую деградацию белков. Участие убиквитин-протеасомной системы (UPS) в развитии атрофии миокарда при раковой кахексии изучено не до конца [27]. В исследовании M. Tian с соавт. описано усиление экспрессии атрогина-1 и MuRF-1 и высокий уровень убиктивированных протеинов в миокарде мышей с колоректальным раком (C-26) [18]. Akt и FoxO1 осуществляют совмест-

ный контроль над процессами удержания белка в цитозоле и его транспорта в протеасомы. FoxO1 также регулирует транскрипцию генов инсулиновых рецепторов, опосредуя влияние не только на белковый, но и на углеводный обмен. Рост инсулинорезистентности (снижение концентрации наиболее изученного инсулиноподобного пептида IGF-1 и аффинности рецепторов инсулина к своему субстрату) при ЗНО через влияние на белок Akt и 5'-аденозин монофосфат-активируемую киназу (AMPK) способствует ингибции mTOR и запуску аутофагии [28]. J. Springer и его коллеги на линии крыс АН-130 (модель гепатоцеллюлярного рака) продемонстрировали торможение синтеза протеинов кардиомиоцитами, развитие раковой кахексии и КМП, коррелирующие со снижением экспрессии инсулина и рецептора инсулиноподобного фактора роста (IGFR) и с уменьшением активности гликоген-синтазной киназы 3 α , фосфорилирования Akt [20]. Торможение синтеза белков миофибрилл, снижение массы миокарда на 6–8% по сравнению с группой контроля при активации фосфорилирования AMPK и супрессии mTOR было продемонстрировано в исследовании N. D. Manne с соавт. на экспериментальной модели грызунов с колоректальным раком [29]. Лизосомальная аутофагия, убиквитин-зависимая деградация белка протеасомами, каспазо-зависимый протеолиз – все эти пути могут приводить к разрушению миофибрилл, что вместе в апоптозом кардиомиоцитов может стать причиной развития КМП. В исследованиях на моделях грызунов показано, что при наличии маркеров аутофагии (LC3-II, каталепсин-L, беклин) при электронной микроскопии выявлялись двухмембранные аутофагические вакуоли с порциями цитоплазмы, митохондриями и миелиноподобными структурами внутри [17]. Суммируя данные, полученные в различных экспериментальных исследованиях, приводим схему возможных путей влияния цитокинов, синтезируемых при опухолевом процессе, на белковый метаболизм и механизмов реализации повреждающих влияний на миокард (рис. 1). Согласно опубликованным работам общие изменения белкового обмена заключаются в увеличении катаболизма мышечного белка, увеличении оборота общего белка организма, приросте синтеза белка в печени, снижении синтеза белка в мышечной ткани [30, 31].

Нарушения липидного обмена и их роль в развитии опухоли-ассоциированной КМП

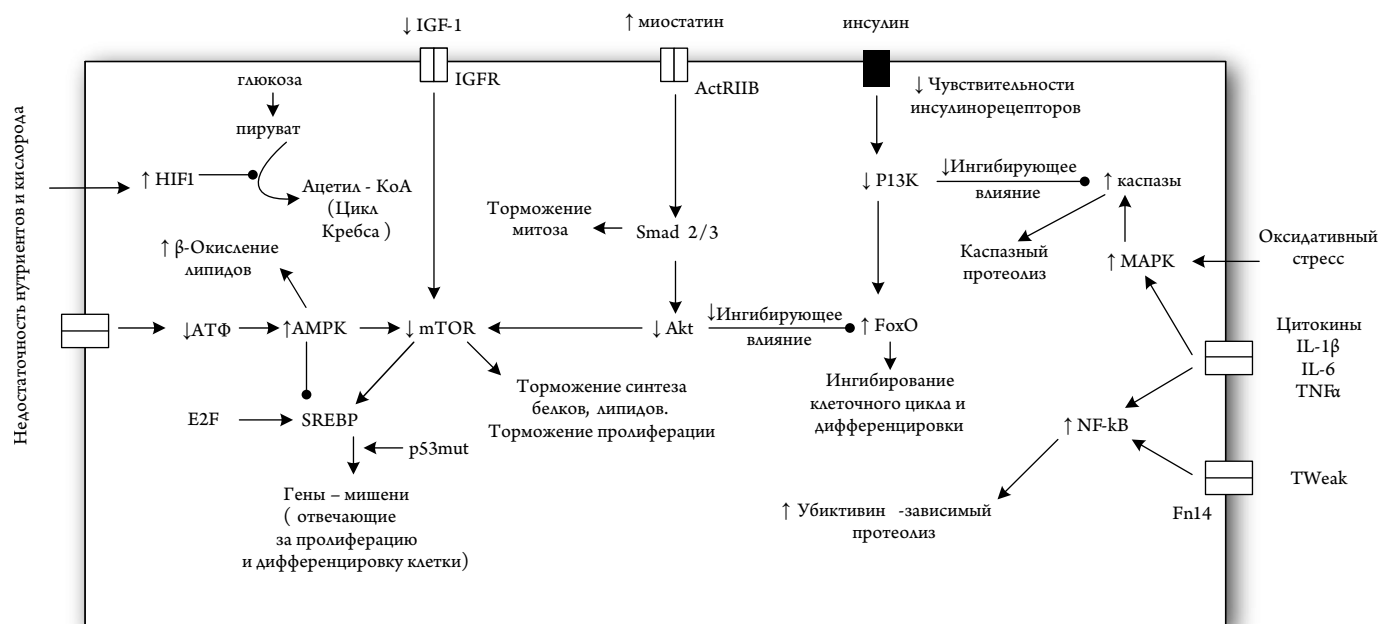
Опухолевый процесс сопровождается ускоренным метаболизмом жиров, в основном необходимых для синтеза липидных компонентов цитоплазматической мембраны [32]. Более 50 лет назад были описаны особенности регуляции метаболизма жиров, и было показано, что многие малигнизированные клетки сами способны к синте-

зу липидов *de novo* [33]. Они также способны продуцировать соединения, влияющие на активность генов, ответственных за процессы липидного обмена в интактных опухолях тканей. Все эти процессы направлены на синтез фосфолипидов, участвующих в построении мембран клеток, а также в модуляции проницаемости мембран, в синтезе стероидных гормонов и гормонов ренин-ангиотензиновой системы [34, 35]. Триглицериды и липопротеиды, претерпевая ряд биохимических изменений, накапливаются в клетках в виде липидных капель. В исследовании М. Т. Accioly на клеточной линии аденокарциномы толстой кишки человека показано, что увеличенное содержание жировых гранул в малигнизированных клетках выше по сравнению со здоровыми коррелирует со скоростью их пролиферации [36]. Липиды из этих депо могут мобилизоваться через процессы β -окисления в митохондриях с выделением необходимой опухолевым клеткам энергии (рис. 1). В этом же исследовании показано, что процессы мобилизации связаны с высоким уровнем активности цитокинов и активируются циклооксигеназой-2 и простагландин-синтазой [37]. Роль β -окисления, как важного компонента энергетического снабжения роста опухоли, продемонстрирована у пациентов с раком предстательной [37] и поджелудочной железы [38]. Большинство ферментов, участвующих в превращениях жирных кислот и холестерина, регулируются специфическими белками – факторами транскрипции SREBPs. Как уже описано выше, онкогенная активация затрагивает ряд каскадных путей, связанных с Akt, AMPK, E2F. Эти каскадные пути являются универсальными и способны влиять не только на белковый, но и на липидный и углеводный обмен, ускоряя липонез с использованием глюкозы в качестве энергетического субстрата [39, 40]. Причем если активация E2F и повышение уровня мутантного p53 (p53mut), сопутствующие онкогенезу, усиливают экспрессию генов мевалонатного пути биосинтеза холестерина [41], то AMPK, напротив, активируется в случае недостатка макроэргических фосфатов и направляет липидный обмен в сторону β -окисления. Фактор, индуцируемый гипоксией (HIF1), активируется нехваткой кислорода и снижает поступление глюкозы в митохондрии [42, 43]. Солидные опухоли, рост которых часто сопровождается развитием гипоксии в неваккуляризованных участках, способны продолжать рост вне зависимости от их обеспечения кислородом благодаря активации факторов семейства HIF [44, 45].

Нарушение энергетического обмена при опухолевом заболевании как основа кардиопатии

Дисбаланс в энергетическом метаболизме миокарда приводит к сдвигу в системе макроэргических фосфатов с развитием дефицита АТФ и повышения уровней ме-

Рисунок 1. Схема влияния на обмен и жизненный цикл кардиомиоцитов сигнальных путей, активируемых онкогенами и цитокинами



Условные обозначения:

□ – рецепторно-опосредованное влияние;
 ■ – снижение чувствительности рецепторов;
 ● – ингибирующее влияние (снижается при снижении синтеза или активности ингибирующего агента);
 HIF1 – фактор, индуцируемый гипоксией;
 Ацетил-КоА – ацетилакоэнзим А;
 АТФ – аденозинтрифосфат;
 AMPK – 5'-аденозинмонофосфат активируемая киназа;
 mTOR – белок – регулятор трансляции (от англ. target of rapamycin – мишень рапамицина);
 E2F – фактор транскрипции, кодируемый геном E2F1;
 SREBP – семейство факторов транскрипции – регуляторов экспрессии генов липидного метаболизма;
 p53mut – мутированный ген супрессора p53;

IGF-1 – инсулиноподобный фактор роста 1;
 IGFR – рецептор инсулиноподобного фактора роста;
 ActRIIB – активинный рецептор второго типа;
 Smad 2/3 – семейство белков – преобразователей сигналов и транскрипционных модуляторов;
 Akt – белок семейства протеинкиназ;
 P13K – фосфоинозитид-3-киназа;
 FoxO – фактор транскрипции FoxO;
 MAPK – митоген-активируемый протеинкиназный путь;
 NF-kB – универсальный фактор транскрипции NF-каппа-B;
 IL – интерлейкины;
 TNFα – фактор некроза опухоли α;
 Tweak – TNF-ассоциированный индуктор апоптоза;
 Fnl4 – белок из семейства рецепторов TNF, активатор фактора роста фибробластов.

нее энергетически ценных АДФ и АМФ. Важным звеном в нарушении энергетического обмена миокарда при опухолевой патологии является дисфункция митохондрий. В ряде работ сообщается об отражении метаболических нарушений на функциях митохондрий кардиомиоцитов, что является важным патогенетическим аспектом развития КМП [46]. Начиная с публикаций Варбурга более чем 50-летней давности, в литературе описаны различные ультраструктурные и цитохимические изменения органелл клетки на фоне опухолевого процесса. Было выявлено несколько механизмов повреждающего действия опухолевого процесса на митохондриальный аппарат окружающих клеток – гипогликемическое давление, гипоксия, разобщение окислительного фосфорилирования (например, при митохондриальном набухании – типовом ответе митохондрий на повреждение или химическое воздействие продуктов распада опухолевой ткани и патологических соединений, продуцируемых ЗНО) [47]. Известно, что усиленная продукция NF-kB и активация

MAPK опосредованно способны вызывать митохондриальную дисфункцию [48]. Более того, на крысах линии АН-130 показано сопутствующее прогрессированию ЗНО усиление окисления белков, вовлеченных в гликолитические процессы, распределение и синтез АТФ, осуществляющих сократительную функцию и контролирующую работу митохондрий [49]. Различают следующие структурные изменения митохондриального аппарата: увеличение их числа и размеров (образование мегамитохондрий), изменение их формы и структуры крист. Цитохимические сдвиги включают изменение экспрессии и активности субъединиц дыхательной цепи и гликолитических ферментов, снижение активности окислительных процессов NADH-связанных субстратов, появление мутаций матричной дезоксирибонуклеиновой кислоты. Роль этих изменений в развитии опухоли, лекарственной устойчивости, прогрессировании заболевания и метаболических изменениях в организме до сих пор до конца не изучена [50].

Метаболические нарушения, ассоциированные с течением опухолевого процесса, и их влияние на миокард

Изменения метаболического статуса вызывают реактивные изменения в организме, направленные на адаптацию к новым условиям, «диктуемым» жизнедеятельностью новообразования. Клинически и лабораторно они находят отражение в развитии синдромов – недостаточности питания (с крайне выраженной формой – кахексией), анемии, дисэлектролитемии, гемостазиологических нарушений, нарушении толерантности к углеводам, белкового обмена, метаболического ацидоза, гиперурикемии, иммунной депрессии.

Несмотря на достаточно детальную изученность основных патогенетических механизмов поражения миокарда при онкологических заболеваниях, на сегодня не удается выявить строгой корреляции между массой опухоли, ее гистологической структурой и степенью выраженности клинических проявлений нарушения обмена веществ и повреждением кардиомиоцитов [51].

Нарушения витаминного обмена у онкологических больных и их роль в развитии опухоли-ассоциированной КМП

В 1970-х гг. была проведена серия работ, посвященных изучению нарушений витаминного обмена у онкологических пациентов. Экспериментально были выявлены развитие дефицита тиамин в крови на фоне роста опухоли, увеличение активности тиаминпирофосфатсодержащих ферментов с соответствующим увеличением концентрации кетокислот. То есть метаболический ацидоз, характерный для онкологических больных, может быть обусловлен, с одной стороны, сопутствующим карцерогенезу интенсивным гликолизом, а с другой – постепенно развивающимся эндогенным тканевым дефицитом витамина В₁ [52]. Исследования роли витамина Е в канцерогенезе показали, что его недостаток ведет к дисбалансу протеолиза-антипротеолиза, усиливает повреждающее мембранотропное действие липидов и способствует выходу лизосомальных гидролаз в цитозоль клеток [53]. Важная роль окислительного стресса в развитии опухоли-ассоциированной КМП показана Е. С. Hinch на модели мышечной с раковой кахексией. Экспериментальные данные продемонстрировали, что на фоне опухолевой кахексии в миокарде мышечной статистически значимо повышался уровень малых некодирующих молекул рибонуклеиновой кислоты, связанных с активацией ксантиноксидазы, и снижался уровень супероксиддисмутазы, что подтверждает ключевую роль окислительного стресса в развитии ремоделирования миокарда, его фиброза и нарушения сократительной способности, а при аутопсии было выявлено снижение

массы миокарда до 20% по сравнению с группой контроля [27].

Синдром нутритивной недостаточности

Недостаточность питания сопровождается от 40 до 80% ЗНО и чаще встречается у детей, а также при поражении пищевода и желудка [54]. Проведенные исследования демонстрируют развитие белково-энергетической недостаточности у клинически компенсированных больных и пациентов с ранними стадиями онкологического заболевания; это доказывает, что развитие нутритивной недостаточности не всегда сопровождается лабораторными изменениями, которые можно обнаружить при рутинном обследовании больных [55]. Как мы уже обсуждали выше, в развитии раковой кахексии задействованы не только механизмы мальдигестии и мальабсорбции. Важную роль играют цитокины, продуцируемые иммунокомпетентными клетками в ответ на представление опухолевых антигенов, обладающие способностью пострецепторной блокады анаболических эффектов инсулина и активации кatabолических реакций. Эти вещества также оказывают действие на уровне гипоталамических структур, подавляя центры, ответственные за аппетит и активацию выделения пищеварительных ферментов. В меньшей степени на развитие недостаточности питания у пациентов онкологического профиля играет усиленное потребление малигнизированными клетками субстратов из кровотока [56]. КМП, обусловленная нутритивной недостаточностью и нарушениями белкового обмена, описана в литературе в рамках исследования изменения структуры и функции сердца при алкогольной КМП, квашиоркоре. В этих публикациях описывается прогрессирующее поражение миокарда с характерной ультраструктурной характеристикой и расширением полостей сердца, быстрым формированием СН. Показано, что у больных с колоректальным раком на фоне нутритивной недостаточности, сопровождавшейся снижением мышечной массы, наблюдается перестройка гемодинамики с нарушением показателей вариабельности синусового ритма (с преобладанием маркеров симпатической активности), снижением фракции выброса ЛЖ, а также уменьшением толерантности к физической нагрузке со снижением уровня пикового потребления кислорода [57].

Анемический синдром

Немаловажное значение в поражении миокарда у онкологических больных играет анемия. По данным Европейского многоцентрового исследования анемий в онкологической практике ECAS (European anemia cancer survey, 2001), на более чем 15000 онкобольных было показано, что снижение уровня гемоглобина менее 120 г/л определяется почти у трети первичных пациентов, а во время

полугодового наблюдения эта доля увеличивалась до 67% обследованных [58]. В основе развития анемии у пациентов со ЗНО лежат три механизма – снижение образования эритроцитов, усиление их разрушения и кровопотери. В нарушении образования эритроцитов и гемоглобина существенную роль играет дефицит железа. Чаще железодефицит связан с нарушением питания онкологических больных из-за отсутствия аппетита, тошноты/рвоты, воздействия на центры аппетита в гипоталамических структурах опухоль-зависимых цитокинов. Течение опухолевого процесса сопровождается и перераспределение железа в организме – нарушается его выход из клеток ретикулоэндотелиальной системы и значительная его часть направляется в иммунокомпетентные клетки [59]. Субстратная недостаточность усугубляется повышенным потреблением малигнизированными клетками необходимых в условиях гиперкатаболизма аминокислот, витаминов и микроэлементов. Снижение образования эритроцитов ассоциируется также с уменьшением продукции эритропоэтина и подавлением чувствительности к нему гемopoэтических клеток. Эти изменения наблюдаются при токсическом действии продуктов распада опухолевой ткани или нефротоксичных химиотерапевтических препаратов, «отключении» в результате сдавления опухолевым конгломератом, при прорастании или метастатическом поражении почек. Исследования В. Н. Блиндарь с соавт. показали, что у 71% онкологических больных определяется дефицит эритропоэтина, в то время как железодефицитная анемия отмечалась лишь у 28% пациентов [60]. Была выявлена взаимосвязь между снижением продукции эритропоэтина и повышением циркуляции в крови TNF α , IFN и IL-1, продемонстрировавших способность сокращать срок жизни эритроцитов и нарушать метаболизм железа и витаминов. Торможение эритропоэза возникает также при непосредственном воздействии на зоны кроветворения вследствие метастатического поражения костного мозга, миелосупрессивного влияния цитокинов и продуктов распада опухолевой ткани, прямого подавляющего действия лучевой и цитостатической терапии. Повышенное разрушение эритроцитов чаще связывают с аутоиммунным механизмом (патологической продукцией антител к компонентам мембраны эритроцитов) и с гемолитическим действием противоопухолевых агентов. Потенциальные механизмы развития гемолиза у онкологических больных включают в себя также повышенную абсорбцию на поверхности кровяных клеток провоспалительных цитокинов, опухолевых антигенов, оказывающих мембраноповреждающее действие [61]. Увеличение потери эритроцитов связано с острой кровопотерей, например, при массивном кровотечении из эрозированного опухолью сосуда, распадающейся опухоли или при объемном оперативном вмешательстве. Хотя он-

кологические операции являются травмирующими, объемными и сопровождаются большой интраоперационной кровопотерей, адекватная гемотрансфузиологическая поддержка нивелирует осложнения. Хронические желудочно-кишечные кровотечения чаще ассоциируются не с онкологической патологией, тем не менее показано, что у 80% пациентов с диагностированным раком гастроинтестинальной локализации при обследовании выявляются признаки хронической кровопотери [62]. Частота анемии зависит от типа опухоли и стадии заболевания. Так, частота выявления анемии у больных с начальными стадиями колоректального рака составила около 40%, а на поздних стадиях выросла до 80% [58]. Анемия негативно влияет на качество жизни больных со ЗНО, вызывает утомляемость, одышку при физической нагрузке, сердцебиение и другие симптомы. Развитие гемической гипоксии также запускает каскадные пути. Так, снижение содержания кислорода менее 1% стимулирует выработку факторов транскрипции, таких как HIF1, NF κ b. То есть адаптация клеток к состоянию гипоксии осуществляется через изменение активности генома, направленное на угнетение апоптоза и стимуляцию ангиогенеза. Эти изменения благоприятствуют потере контроля над опухолевым ростом, инвазией и метастазированием [63]. По мере прогрессирования гипоксии усиливается нестабильность генома, что определяет возникновение генетической и фенотипической вариабельности опухолевых клеток. Таким образом, запускаются механизмы селекции более устойчивых к кислородному и метаболическому дефициту клеточных линий. В многочисленных исследованиях подтверждена связь низких показателей гемоглобина и/или гипоксии опухолевой ткани с ухудшением прогноза [64]. Совокупность клинических и морфофункциональных изменений сердечно-сосудистой системы у таких пациентов обозначают термином «анемическая КМП» [65]. Клиническое течение данного состояния достаточно хорошо изучено, исследованы изменения показателей внутрисердечной гемодинамики и электрической активности миокарда. Между тем данное осложнение нередко диагностируется на поздней стадии заболевания, когда у больного развивается клиника ишемических изменений и СН. По данным исследования О. Н. Крипак (2009), увеличение уровня гемической гипоксии на фоне анемии коррелирует с усилением гипердинамии миокарда с соответствующим ростом ЧСС, снижением ударного объема, нарушением диастолической функции ЛЖ, ускорением трансмитрального кровотока, повышением параметров жесткости и снижением показателей упругости ЛЖ. В то же время в условиях увеличенной гемодинамической нагрузки на миокард у пациентов с анемией наблюдали тенденцию к уменьшению толщины стенок миокарда, что, вероятно, отражает

развитие дистрофических процессов в миокарде. Развитие КМП проявлялось также значимым снижением показателей реполяризации. Так, амплитуда зубцов T_{IV} , T_{V2} у больных анемией была достоверно снижена, а величина остальных зубцов T имела тенденцию к уменьшению, что обуславливало значимое снижение амплитуды $T_{СРЕДН}$ [66].

Электролитные нарушения

Дисэлектролитные изменения, наблюдающиеся у большинства пациентов онкологического профиля, влекут за собой нарушение гидратации органов и тканей, изменение кислотно-щелочного баланса и, безусловно, негативно влияют на деятельность сердечно-сосудистой системы. Чаще у онкологических больных обнаруживается гипонатриемия, гиперкалиемия, гиперфосфатемия, гиперкальциемия [67].

Гипонатриемия встречается у 3,7–5% онкологических пациентов и иногда предшествует выявлению опухолевого процесса. В нескольких исследованиях этот синдром связывался с повышенной (до 70%) летальностью [68, 69]. Наиболее частой причиной изменений баланса натрия является избыточное поступление свободной воды в организм, уменьшение общего или эффективного объема циркулирующей крови, назначение нефротоксичных препаратов, рвота и диарея, надпочечниковая недостаточность и паранеопластическая продукция натрийуретических пептидов. Существуют отдельные сообщения о связи гипонатриемии с повышенной продукцией цитокинов и моноклональных антител [70].

Содержание ионов калия в крови пациентов со ЗНО может как снижаться, так и повышаться. Среди причин гипокалиемии – эктопическая продукция опухолевыми клетками инсулиноподобных или адренокортикотропиноподобных пептидов, муцин-продуцирующие аденокарциномы толстой кишки. Потеря калия – свидетельство анаболической направленности жизнедеятельности быстрорастущей опухоли, что является неблагоприятным прогностическим признаком [71]. Гиперкалиемия чаще всего становится проявлением опухолевого распада при больших объемах образования или успешной химио-, лучевой, эмболизационной терапии. Реже повышение уровня калия в крови указывает на нарушение функции почек при их сдавлении опухолевым конгломератом, метастатическом поражении или прорастании.

Повышение уровня кальция в крови чаще наблюдается у пациентов с гепатоцеллюлярным раком, випомами, нейроэндокринными опухолями, а также плоскоклеточным раком, раком предстательной железы и мочевого пузыря [72]. У пациентов с диагностированными опухолями паращитовидных желез повышение уровня кальция наблюдается в 67% случаев, а фосфора – в 10 раз ре-

же, в 6,7% случаев [73]. Гуморальная гиперкальциемия при ЗНО является результатом секреции опухолью (как первичной, так и метастатической) в кровотоки медиаторов, влияющих на кальциевый обмен, как правило, это паратгормон-родственный протеин, стимулирующий костную резорбцию (и способствующий костному метастазированию опухоли), снижающий экскрецию кальция почками [74]. Прочими гуморальными продуктами, способствующими развитию гиперкальциемии, являются $TGF\alpha$, $TGF\beta$, $TNF\alpha$, различные IL, простагландин $E2$ и фактор активации остеокластов. При некоторых лимфомах увеличивается экспрессия злокачественными клетками 1- α гидроксилазы, в результате чего происходит изменение активности витамина D (конвертация в активную форму – 1,25-ди-гидроксивитамин D), что вызывает повышение всасывания кальция в кишечнике. Поскольку гиперкальциемия обычно связана с поздними стадиями болезни, общий прогноз достаточно пессимистичен, средняя продолжительность жизни пациентов с развившейся гиперкальциемией составила не более 30 дней [75].

Изменениям содержания магния у онкологических пациентов посвящен ряд отечественных и зарубежных работ, однако данные исследований противоречивы.

Клинические проявления КМП, ассоциированной с течением опухолевого процесса

Очевидно, что описанные выше изменения, индуцируемые опухолевым процессом, влияют на структуру и функцию сердечной мышцы. И если морфологические изменения (данные по результатам аутопсийных и некоторых эхокардиографических исследований приведены выше), нарушение сократительной способности миокарда могут длительное время оставаться клинически незначимыми и незаметными вследствие запуска физиологических компенсаторных механизмов и достаточно широких референсных значений нормы, то проводящая система сердца гораздо более чутко реагирует на патологическое действие растущего ЗНО.

Синдром нарушений сердечного ритма

Аритмия, связанная с опухолевым процессом, часто носит транзиторный характер и обычно не выявляется не только при единичной регистрации электрокардиограммы (ЭКГ), но и при повторных ЭКГ обследованиях, и даже при суточном мониторингировании ЭКГ. Чаще она является случайной находкой. Тем не менее онкологические пациенты часто попадают в поле зрения кардиологов с жалобами на различные нарушения ритма. В исследовании датской группы клиницистов под руководством Е. В. Ostenfeld показано, что впервые возникшая фибрилляция предсердий (ФП) без других клинических предикторов может являться маркером скрытого онкологиче-

ского процесса [76]. Следует отметить, что анализ ЭКГ у онкологических больных затруднен вследствие увеличенной респираторной вариабельности, дополнительной вариабельности R-R, циклических изменений вольтажа QRS, что может быть связано не только с наличием ЗНО, но и любой сопутствующей патологии органов средостения, легких, плевры и перикарда вследствие резекции легкого и облучения грудной клетки.

Выделяют первичные аритмии, связанные непосредственно с анатомическими и функциональными нарушениями в проводящей системе сердца, и вторичные, чаще всего связанные с метаболическими изменениями на фоне другого соматического заболевания [77]. Среди связанных именно с течением опухолевого процесса причин развития первичных аритмий следует выделить метастатическое поражение сердца и перикарда, амилоидную инфильтрацию, а также индуцированный химио- и/или лучевой терапией кардиофиброз. Вторично возникшие аритмии на фоне онкологического заболевания чаще связаны с дисэлектролитемией, анемией, симпатикотонией, повышенной продукцией воспалительных медиаторов, гипоксией, белково-энергетической недостаточностью, спровоцированными ростом ЗНО, а также токсическим эффектом противоопухолевой терапии, перенесенными хирургическими вмешательствами.

У онкологических пациентов наиболее часто встречаются различные суправентрикулярные аритмии, чаще – ФП и пароксизмальные суправентрикулярные тахикардии. Как правило, это реакция на мультиорганное поражение, различные гемодинамические стрессорные факторы, повышенную продукцию катехоламинов, метаболические сдвиги [78]. Известна роль системного воспаления в генезе суправентрикулярных аритмий [79, 80], на когорте пациентов с колоректальным раком также показана прямая связь между уровнем С-реактивного белка и частотой пароксизмов ФП, существенно превышающей аналогичную в группе контроля [81]. Синусовая тахикардия также достаточно часто наблюдается у онкологических больных и всегда имеет вторичную природу. Как правило, она сигнализирует о патологических состояниях, являющихся следствием самого онкологического процесса – это могут быть лихорадка, тревожность, болевой синдром, гиповолемия, гипоксемия, анемия, гипотензия и тромбоэмболии легочных сосудов. Роль влияния опухоли на гипериннервацию сердечной мышцы, гипертрофию кардиомиоцитов и активность симпатической нервной системы подтверждена на экспериментальной модели [82]. Мультифокальная предсердная тахикардия является патогномичным симптомом дыхательной недостаточности и часто выявляется у пациентов с прогрессирующим раком легких. Также, учитывая, что в основе ее патогенеза лежит нарастание давления в правом пред-

сердии, она встречается у пациентов с метастатическим гидротораксом и в послеоперационном периоде у больных, перенесших резекцию легкого [83–85].

Желудочковые нарушения ритма, ассоциированные не с предшествующей кардиологической патологией у пациента, а собственно с течением опухолевого процесса, встречаются при первичных или метастатических опухолях сердца, но могут быть связаны и с лечебными мероприятиями – возникать вследствие развившейся антрациклин-ассоциированной КМП и вазоспастического эффекта при введении 5-фторурацила. Также алкалоз, гипокалиемия, гипомagnesия, тиреотоксикоз, патологические медиаторы, ассоциированные с карциноидным синдромом, способны стать причиной желудочковых нарушений ритма [77]. Удлинение интервала QT, как известно, опасное развитием пируэтной желудочковой тахикардии, провоцируется электролитными нарушениями, белково-энергетической недостаточностью, патологической продукцией воспалительных медиаторов, полиорганным поражением, характерными для поздней стадии раковой болезни [86, 87]. Кроме того, многие противоопухолевые препараты, антибиотики, антиэметики, наркотические анальгетики, применяемые в онкологической практике, способны влиять на интервал QT. По данным исследования, до 16% пациентов, получающих паллиативную терапию по поводу ракового заболевания, имеют удлиненный интервал QT [88].

Брадиаритмии, как первичные, так и вторичные, нередко наблюдаются у онкологических пациентов. Это может быть не только следствием первичного (рабдомиосаркома или липома сердца) или метастатического поражения проводящей системы, но и следствием инфильтративных изменений в миокарде (амилоидоз), фиброза сердечной мышцы на фоне опухолевого процесса и/или как следствие его лечения [77]. Дисфункция синусового узла возникает не только при поражении опухолью правого предсердия или инфильтративных изменениях, но может быть связана и с электролитным дисбалансом, ваготонией (например, объемные образования шеи и метастазы в шейные лимфоузлы могут стимулировать каротидный синус), влиянием противоопухолевых препаратов. Известно, что у 10% пациентов с феохромоцитомой возникает рефлекторная брадикардия в ответ на эпизод артериальной гипертензии. Также достаточно характерным для течения тимомы и феохромоцитомы является нарушение атрио-вентрикулярного проведения [89].

Синдром сердечной недостаточности

Часто онкологическое заболевание на ранних стадиях протекает бессимптомно. По мере прогрессирования опухоли могут появиться специфические симптомы или развиваться осложнения, характерные для определен-

ной локализации ЗНО. Однако большинство пациентов отмечают, что появлению специфической симптоматики предшествуют неспецифические жалобы, такие как повышенная утомляемость, одышка и сердцебиение при физической нагрузке, слабость – характерные клинические симптомы СН. Причем прогрессирование опухолевого процесса сопровождается усилением указанных жалоб.

Известно, что течение онкологического заболевания сопровождается повышенной активностью симпатического отдела вегетативной нервной системы. Симпато-адреналовая активность моделирует программы экспрессии генов, которые способствуют метастазированию солидных опухолей, стимулируют макрофагальную инфильтрацию, воспаление, ангиогенез, эпителиально-мезенхимальный переход и инвазию, необходимые для роста ЗНО [90]. Параллельно хроническая симпатическая активация определяет деятельность системы кровообращения по гиперкинетическому типу, при котором сердце работает в наименее экономичном режиме и имеет ограниченные компенсаторные возможности [91]. В нашем исследовании были продемонстрированы эхографически выявленные характерные морфофункциональные изменения сердца у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями, такие как нарушение диастолической функции и расширение полости ЛЖ, снижение упругости и увеличение жесткости миокарда, обусловленные дистрофическими изменениями в сердечной мышце и коррелирующие со степенью опухолевой интоксикации [92, 93]. В ряде работ показано, что при быстро прогрессирующих опухолях (множественная миелома, агрессивный рак простаты, другие активно метастазирующие ЗНО) развивается СН с сохраненной фракцией выброса [94–96]. Традиционная терапия СН в таких ситуациях оказывается малоэффективна, так как ведущим патогенетическим звеном являются цитокинемия [94], формирование парадоксальных артерио-венозных шунтов [95], а также анемия, гипопротеинемия, гипонатриемия, сопровождающие рост ЗНО.

СН и онкопатология имеют и обратную взаимосвязь. Meijers W. C. с соавт. показали на экспериментальной модели, что дисфункция ЛЖ ассоциирована с активным ростом ЗНО и прогрессированием колоректального рака. Также им удалось выделить сердечные и воспалительные биомаркеры (серпины А3 и А1, фибронектин, церуло-

плазмин и оксаназа), способные активировать пролиферацию малигнизированных клеток [97]. Ретроспективный сравнительный анализ показал, что пациенты с СН имеют на 68% выше риск развития рака с поправкой на индекс массы тела, курение и сопутствующие заболевания, причем с возрастом этот риск увеличивается [98].

Заключение

Таким образом, мы осветили основные патогенетические механизмы негативного влияния опухолевого процесса на сердечную мышцу, вызывающие нарушения метаболической активности, энергетического и субстратного снабжения кардиомиоцитов. Резюмируя имеющиеся на сегодняшний день данные по патогенезу, распространенности, течению и лечению КМП, индуцированной опухолями, хотелось бы отметить, что несмотря на большое количество исследований на экспериментальных моделях и некоторое количество клинических исследований, требуется унификация терминологии для описания этой патологии, проведение большего числа клинических исследований, в том числе на различных ассоциациях опухолей, разработка алгоритмов диагностики, отвечающих требованиям специфичности, чувствительности и общедоступности, определение ее роли в стратификации риска сердечно-сосудистых осложнений перед началом химиотерапевтического или онкохирургического лечения, апробация и внедрение методов медикаментозной и немедикаментозной коррекции. С учетом того, что в настоящее время область кардиоонкологии является наиболее перспективной и получает все больше внимания, на базе ведущих мировых клиник создаются команды для обеспечения междисциплинарного взаимодействия и совместного ведения больных специалистами кардиологического и хирургического профиля, появляются публикации, освещающие вопросы сопутствующей, в первую очередь, сердечно-сосудистой патологии у онкологических больных [99], мы полагаем, что эти пробелы будут постепенно восполняться. Это позволит вывести на новый уровень ведение и лечение пациентов онкологического профиля с максимальным сохранением качества их жизни.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 26.01.18

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Burch GE, Phillips JH, Ansari A. The Cachectic Heart. Diseases of the Chest. 1968;54(5):403–9. DOI: 10.1378/chest.54.5.403
2. Houten L, Reilley AA. An investigation of the cause of death from cancer. Journal of Surgical Oncology. 1980;13(2):111–6. DOI: 10.1002/jso.2930130205
3. Mamidanna R, Nachiappan S, Bottle A, Aylin P, Faiz O. Defining the timing and causes of death amongst patients undergoing colorectal resection in England. Colorectal Disease. 2016;18(6):586–93. DOI: 10.1111/codi.13224
4. McBride W, Jackman JD, Grayburn PA. Prevalence and clinical characteristics of a high cardiac output state in patients with multiple myeloma. The American Journal of Medicine. 1990;89(1):21–4. DOI: 10.1016/0002-9343(90)90092-R
5. Drott C, Lundholm K. Glucose uptake and amino acid metabolism

- in perfused hearts from tumor-bearing rats. *Journal of Surgical Research*. 1990;49(1):62–8. DOI: 10.1016/0022-4804(90)90112-F
6. Maron BJ. Contemporary Definitions and Classification of the Cardiomyopathies: An American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation*. 2006;113(14):1807–16. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.174287
7. Belenkov Yu.N., Oganov R.G. *Cardiology: National guide*. – М.: GEOTAR-Media; 2011. – 1232 p. [Russian: Беленков Ю.Н., Оганов Р.Г. Кардиология: национальное руководство. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 1232 с]. ISBN 978-5-9704-2767-5
8. Warburg O, Wind F, Negelein E. The metabolism of tumors in the body. *The Journal of General Physiology*. 1927;8(6):519–30. DOI: 10.1085/jgp.8.6.519
9. Shapot V.S. Biochemical aspects of tumor growth. – М.: Медицина; 1975. – 304 p. [Russian: Шанот В.С. Биохимические аспекты опухолевого роста. – М.: Медицина, 1975. – 304 с]
10. Anichkov N.M., Kvetnoy I.M., Konovalov S.S. *Biology of tumor growth*. – СПб.: Prime-Euroznak; М.: Olma-Press; 2004. – 216 p. [Russian: Аничков Н.М., Кветной И.М., Коновалов С.С. Биология опухолевого роста. – СПб: Прайм-Еврознак; М.: Олма-Пресс, 2004. – 216 с]. ISBN 5-94946-090-1
11. Humberstone DA, Shaw JH. Metabolism in hematologic malignancy. *Cancer*. 1988;62(8):1619–24. DOI: 10.1002/1097-0142(19881015)62:8<1619::aid-cncr2820620827>3.0.co;2-c
12. Dempsey DT, Feurer ID, Knox LS, Crosby LO, Buzby GP, Mullen JL. Energy expenditure in malnourished gastrointestinal cancer patients. *Cancer*. 1984;53(6):1265–73. DOI: 10.1002/1097-0142(19840315)53:6<1265::aid-cncr2820530609>3.0.co;2-2
13. Ado A.D. *Pathological physiology*. – М.: Triada-X; 2000. – 573 p. [Russian: Адо А.Д. Патологическая физиология. – М.: Триада-Х, 2000. – 573 с. Доступно на: <https://studfile.net/preview/1818857/>]. ISBN 5-8249-0023-X
14. Homburger F, Young NF. Hypoproteinemia in patients with gastric cancer; its persistence after operation in the presence of body tissue repletion. *Blood*. 1948;3(12):1460–71. PMID: 18893858
15. Jarman S, Schwartz M. Hypoalbuminemia in gastric carcinoma. *Gastroenterology*. 1960; 38: 769–76. PMID: 14406821
16. Casiero D, Frishman WH. Cardiovascular Complications of Eating Disorders. *Cardiology in Review*. 2006;14(5):227–31. DOI: 10.1097/01.crd.0000216745.96062.7c
17. Cosper PF, Leinwand LA. Cancer Causes Cardiac Atrophy and Autophagy in a Sexually Dimorphic Manner. *Cancer Research*. 2011;71(5):1710–20. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-10-3145
18. Tian M, Asp ML, Nishijima Y, Belury M. Evidence for cardiac atrophic remodeling in cancer-induced cachexia in mice. *International Journal of Oncology*. 2011;39(5):1321–6. DOI: 10.3892/ijbo.2011.1150
19. Tian M, Nishijima Y, Asp ML, Stout MB, Reiser PJ, Belury. Cardiac alterations in cancer-induced cachexia in mice. *International Journal of Oncology*. 2010;37(2):347–53. DOI: 10.3892/ijbo_00000683
20. Springer J, Tschirner A, Haghighi A, von Haehling S, Lal H, Grzesiak A et al. Prevention of liver cancer cachexia-induced cardiac wasting and heart failure. *European Heart Journal*. 2014;35(14):932–41. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu302
21. Xu H, Crawford D, Hutchinson KR, Youtz DJ, Lucchesi PA, Velten M et al. Myocardial dysfunction in an animal model of cancer cachexia. *Life Sciences*. 2011;88(9–10):406–10. DOI: 10.1016/j.lfs.2010.12.010
22. Sweeney M, Yiu A, Lyon AR, et al. Cardiac Atrophy and Heart Failure in Cancer. *Cardiac Failure Review*. 2017;3(1):62–6. DOI: 10.15420/cfr.2017:3:2
23. Bossola M, Muscaritoli M, Costelli P, Grieco G, Bonelli G, Pacelli F et al. Increased Muscle Proteasome Activity Correlates with Disease Severity in Gastric Cancer Patients. *Annals of Surgery*. 2003;237(3):384–9. DOI: 10.1097/01.SLA.0000055225.96357.71
24. Olbinskaya L.I., Ignatenko S.B. The role of cytokine aggression in the pathogenesis of cardiac cachexia syndrome in patients with chronic heart failure. *Russian Heart Failure Journal*. 2001;2 (3):132–4. [Russian: Ольбинская Л. И., Игнатенко С. Б. Роль цитокиновой агрессии в патогенезе синдрома сердечной кахексии у больных с хронической сердечной недостаточностью. *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2001;2(3):132–4]
25. Padrão AI, Moreira-Gonçalves D, Oliveira PA, Teixeira C, Faustino-Rocha AI, Helguero L et al. Endurance training prevents TWEAK but not myostatin-mediated cardiac remodeling in cancer cachexia. *Archives of Biochemistry and Biophysics*. 2015; 567: 13–21. DOI: 10.1016/j.abb.2014.12.026
26. Neylon CB, Bryant SM, Little PJ, Bobik A. Transforming Growth Factor-β1 Regulates the Expression of Ryanodine-Sensitive Ca²⁺ Oscillations in Cardiac Myocytes. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 1994;204(2):678–84. DOI: 10.1006/bbrc.1994.2513
27. Hinch ECA, Sullivan-Gunn MJ, Vaughan VC, McGlynn MA, Lewandowski PA. Disruption of pro-oxidant and antioxidant systems with elevated expression of the ubiquitin proteasome system in the cachectic heart muscle of nude mice. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*. 2013;4(4):287–93. DOI: 10.1007/s13539-013-0116-8
28. Egan D, Kim J, Shaw RJ, Guan K-L. The autophagy initiating kinase ULK1 is regulated via opposing phosphorylation by AMPK and mTOR. *Autophagy*. 2011;7(6):643–4. DOI: 10.4161/aut.7.6.15123
29. Manne NDPK, Lima M, Enos RT, Wehner P, Carson JA, Blough E. Altered cardiac muscle mTOR regulation during the progression of cancer cachexia in the ApcMin/+ mouse. *International Journal of Oncology*. 2013;42(6):2134–40. DOI: 10.3892/ijbo.2013.1893
30. Dang CV. Links between metabolism and cancer. *Genes & Development*. 2012;26(9):877–90. DOI: 10.1101/gad.189365.112
31. Murphy KT. The pathogenesis and treatment of cardiac atrophy in cancer cachexia. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2016;310(4):H466–77. DOI: 10.1152/ajpheart.00720.2015
32. Nomura DK, Cravatt BF. Lipid metabolism in cancer. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular and Cell Biology of Lipids*. 2013;1831(10):1497–8. DOI: 10.1016/j.bbalip.2013.08.001
33. Medes G, Thomas A, Weinhouse S. Metabolism of neoplastic tissue. IV. A study of lipid synthesis in neoplastic tissue slices in vitro. *Cancer Research*. 1953;13(1):27–9. PMID: 13032945
34. Lingwood D, Simons K. Lipid Rafts as a Membrane-Organizing Principle. *Science*. 2010;327(5961):46–50. DOI: 10.1126/science.1174621
35. Konstantinopoulos PA, Karamouzis MV, Papavassiliou AG. Post-translational modifications and regulation of the RAS superfamily of GTPases as anticancer targets. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2007;6(7):541–55. DOI: 10.1038/nrd2221
36. Accioly MT, Pacheco P, Maya-Monteiro CM, Carrossini N, Robbs BK, Oliveira SS et al. Lipid Bodies Are Reservoirs of Cytochrome P-450 and Sites of Prostaglandin-H Synthase in Colon Cancer Cells. *Cancer Research*. 2008;68(6):1732–40. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-07-1999
37. Liu Y. Fatty acid oxidation is a dominant bioenergetic pathway in prostate cancer. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases*. 2006;9(3):230–4. DOI: 10.1038/sj.pcan.4500879
38. Khasawneh J, Schulz MD, Walch A, Rozman J, de Angelis MH, Klingenspor M et al. Inflammation and mitochondrial fatty acid -oxidation link obesity to early tumor promotion. *Proceedings*

- of the National Academy of Sciences. 2009;106(9):3354–9. DOI: 10.1073/pnas.0802864106
39. Cully M, You H, Levine AJ, Mak TW. Beyond PTEN mutations: the PI3K pathway as an integrator of multiple inputs during tumorigenesis. *Nature Reviews Cancer*. 2006;6(3):184–92. DOI: 10.1038/nrc1819
40. Porstmann T, Santos CR, Griffiths B, Cully M, Wu M, Leever S et al. SREBP Activity Is Regulated by mTORC1 and Contributes to Akt-Dependent Cell Growth. *Cell Metabolism*. 2008;8(3):224–36. DOI: 10.1016/j.cmet.2008.07.007
41. Ravi R, Mookerjee B, Bhujwalla ZM, Sutter CH, Artemov D, Zeng Q et al. Regulation of tumor angiogenesis by p53-induced degradation of hypoxia-inducible factor 1 α . *Genes & Development*. 2000;14(1):34–44. PMID: 10640274
42. Selak MA, Armour SM, MacKenzie ED, Boulahbel H, Watson DG, Mansfield KD et al. Succinate links TCA cycle dysfunction to oncogenesis by inhibiting HIF- α prolyl hydroxylase. *Cancer Cell*. 2005;7(1):77–85. DOI: 10.1016/j.ccr.2004.11.022
43. Forsythe JA, Jiang BH, Iyer NV, Agani F, Leung SW, Koos RD et al. Activation of vascular endothelial growth factor gene transcription by hypoxia-inducible factor 1. *Molecular and Cellular Biology*. 1996;16(9):4604–13. DOI: 10.1128/MCB.16.9.4604
44. Denko NC. Hypoxia, HIF1 and glucose metabolism in the solid tumour. *Nature Reviews Cancer*. 2008;8(9):705–13. DOI: 10.1038/nrc2468
45. Santos CR, Schulze A. Lipid metabolism in cancer: Lipid metabolism in cancer. *FEBS Journal*. 2012;279(15):2610–23. DOI: 10.1111/j.1742-4658.2012.08644.x
46. Goh J, Endicott E, Ladiges WC. Pre-tumor exercise decreases breast cancer in old mice in a distance-dependent manner. *American Journal of Cancer Research*. 2014;4(4):378–84. PMID: 25057440
47. Krivchik A.A., Vismont F.I., Zhadan S.A. Typical forms of structural-functional subcellular organelles in case of damage. – Minsk: BSMU;2004. – 52 p. [Russian: Кривчик А.А., Висмонт Ф.И., Жадан С.А. Типовые формы структурно-функциональных субклеточных органелл при повреждении. - Минск: БГМУ, 2004. – 52с]. ISBN 985-462-298-3
48. Feroselle C, García-Arumí E, Puig-Vilanova E, Andreu AL, Urtreger AJ, de Kier Joffé EDB et al. Mitochondrial dysfunction and therapeutic approaches in respiratory and limb muscles of cancer cachectic mice: Mitochondrial respiratory chain dysfunction in cachexia. *Experimental Physiology*. 2013;98(9):1349–65. DOI: 10.1113/expphysiol.2013.072496
49. Marin-Corral J, Fontes CC, Pascual-Guardia S, Sanchez F, Oliván M, Argilés JM et al. Redox Balance and Carbonylated Proteins in Limb and Heart Muscles of Cachectic Rats. *Antioxidants & Redox Signaling*. 2010;12(3):365–80. DOI: 10.1089/ars.2009.2818
50. Carew JS, Huang P. Mitochondrial defects in cancer. *Molecular Cancer*. 2002;1(1):9. DOI: 10.1186/1476-4598-1-9
51. Berstein L.M., Prokhorova V.I., Konoplya E.F. Cancer and cyclic nucleotides: tumor growth mechanisms, hormone sensitivity of tumor tissue, clinical oncology problems. –Minsk: Science and Technology;1993. – 230 p. [Russian: Берштейн Л. М., Прохорова В. И., Конопля Е. Ф. Рак и циклические нуклеотиды: механизмы опухолевого роста, гормоночувствительность опухолевой ткани, проблемы клинической онкологии. – Минск: Наука и техника, 1993. – 230с]. ISBN 978-5-343-00838-8
52. Ostrovsky Yu.M. Active centers and groupings in the thiamine molecule. –Minsk: Science and Technology;1975. – 423 p. [Russian: Островский Ю.М. Активные центры и группировки в молекуле тиамина. – Минск: Наука и техника, 1975. – 423 с.]
53. Skrzydlewska E, Sulkowska M, Koda M, Sulkowski S. Proteolytic-antiproteolytic balance and its regulation in carcinogenesis. *World Journal of Gastroenterology*. 2005;11(9):1251. DOI: 10.3748/wjg.v11.i9.1251
54. Fearon KC, Voss AC, Hustead DS. Definition of cancer cachexia: effect of weight loss, reduced food intake, and systemic inflammation on functional status and prognosis. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2006;83(6):1345–50. DOI: 10.1093/ajcn/83.6.1345
55. Makeeva T.K., Galkin A.A. Trofological status of patients with stomach cancer. *Bulletin of St. Petersburg State University. Medicine*. 2008; S1:105–17. [Russian: Makeeva T. K., Галкин А. А. Трофологический статус больных раком желудка. Вестник Санкт-Петербургского государственного университета. Медицина. 2008;S1:105-17]
56. Esper DH, Harb WA. The Cancer Cachexia Syndrome: A Review of Metabolic and Clinical Manifestations. *Nutrition in Clinical Practice*. 2005;20(4):369–76. DOI: 10.1177/0115426505020004369
57. Cramer L, Hildebrandt B, Kung T, Wichmann K, Springer J, Doehner W et al. Cardiovascular Function and Predictors of Exercise Capacity in Patients with Colorectal Cancer. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;64(13):1310–9. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.07.948
58. Ludwig H, Van Belle S, Barrett-Lee P, Birgegård G, Bokemeyer C, Gascón P et al. The European Cancer Anaemia Survey (ECAS): A large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anaemia in cancer patients. *European Journal of Cancer*. 2004;40(15):2293–306. DOI: 10.1016/j.ejca.2004.06.019
59. Acher PL, Al-Mishlab T, Rahman M, Bates T. Iron-deficiency anaemia and delay in the diagnosis of colorectal cancer. *Colorectal Disease*. 2003;5(2):145–8. DOI: 10.1046/j.1463-1318.2003.00415.x
60. Blyndar V.N., Zubrikhina G.N., Matveyeva I.I. Algorithm of modern laboratory diagnostics of anemic syndrome in oncological patients. *Russian Clinical Laboratory Diagnostics*. 2012;7:19–24. [Russian: Блиндарь В. Н., Зубрихина Г. Н., Матвеева И. И. Алгоритм современной лабораторной диагностики анемического синдрома у онкологических больных. Клиническая лабораторная диагностика. 2012;7:19-24]
61. Rytting M, Worth L, Jaffe N. Hemolytic disorders associated with cancer. *Hematology/Oncology Clinics of North America*. 1996;10(2):365–76. DOI: 10.1016/S0889-8588(05)70343-9
62. Sheptulin A.A. Bleeding from the lower sections of the gastrointestinal tract. Supplement RMJ “Diseases of the Digestive system”. 2000;2:36–43. [Russian: Шептулин А.А. Кровотечения из нижних отделов желудочно-кишечного тракта. Приложение РМЖ «Болезни Органов Пищеварения». 2000; 2: 36-43]
63. Novik A.V. Anemia and metabolic disorders in cancer patients. *Practical Oncology*. 2009;10(3):131–40. [Russian: Новик А.В. Анемия и метаболические расстройства у онкологических больных. Практическая онкология. 2009;10(3):131-40]
64. Moiseev S.V. Capacities of somatostatin analogues to treat castration-resistant prostate cancer. *P.A. Herzen Journal of Oncology*. 2012;1(1):77–82. [Russian: Моисеев С.В. Анемия при онкологических заболеваниях. Онкология. Журнал им. П. А. Герцена. 2012;1(1):77-82]
65. Goncharova E.V., Govorin A.V., Kuzmin A.G., Barkan V.S., Filiev A.P. Структурно-функциональные показатели миокарда у больных хронической железодефицитной анемией. *Kardiologia*. 2008;48(5):46–50. [Russian: Гончарова Е. В. Говорин А. В., Кузьмин А.Г., Баркан В.С., Филев А.П. Структурно-функциональные показатели миокарда у больных хронической железодефицитной анемией. Кардиология. 2008; 48(5): 46-50]
66. Kripak O.N. Features of changes in systemic and intracardiac hemodynamics in patients with myocardial dystrophy of various origin. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2009;1(25):125–30. [Russian: Крипак О.Н. Особенности изменения системной и внутрисердечной гемодинамики у пациентов с миокардиодистрофиями различного происхождения. Вестник Российской Военно-медицинской академии. 2009;1(25):125-30]
67. Wakui A. Electrolyte abnormalities associated with cancer: a review. *Gan to Kagaku Ryoho. Cancer & Chemotherapy*. 1986;13(6):2031–8. PMID: 3521493

68. Berghmans T. Hyponatremia related to medical anticancer treatment. *Supportive Care in Cancer*. 1996;4(5):341–50. DOI: 10.1007/BF01788840
69. Onitilo AA, Kio E, Doi SAR. Tumor-Related Hyponatremia. *Clinical Medicine & Research*. 2007;5(4):228–37. DOI: 10.3121/cmr.2007.762
70. Shapiro J, Richardson GE. Hyponatremia of malignancy. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 1995;18(2):129–35. DOI: 10.1016/1040-8428(94)00126-E
71. Jansson B. Potassium, sodium, and cancer: a review. *Journal of Environmental Pathology, Toxicology and Oncology*. 1996;15(2–4):65–73. PMID: 9216787
72. Semenova A.I. Hypercalcemia and tumor disintegration syndrome. *Practical Oncology*. 2006; 7(2(26)):101–7. [Russian: Семенова А.И. Гиперкальциемия и синдром распада опухоли. *Практическая онкология*. 2006; 7(2(26)):101–7]
73. Lukianov S.V., Alubaev S.A., Alekseeva G.A., Soloshenko I.N. Diagnosis and treatment of parathyroid gland tumors. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2013;4 (139):73–5. [Russian: Лукьянов С. В., Алубаев С. А., Алексеева Г. А., Солошенко И. Н. Диагностика и лечение опухолей паращитовидных желез. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2013;4(139):73–5]
74. Motellón JL, Jiménez FJ, de Miguel F, Jaras MJ, Diaz A, Hurtado J et al. Parathyroid hormone-related protein, parathyroid hormone, and vitamin D in hypercalcemia of malignancy. *Clinica Chimica Acta*. 2000;290(2):189–97. DOI: 10.1016/S0009-8981(99)00181-3
75. Ralston SH. Cancer-Associated Hypercalcemia: Morbidity and Mortality: Clinical Experience in 126 Treated Patients. *Annals of Internal Medicine*. 1990;112(7):499–504. DOI: 10.7326/0003-4819-112-7-499
76. Ostenfeld EB, Erichsen R, Pedersen L, Farkas DK, Weiss NS, Sørensen HT. Atrial Fibrillation as a Marker of Occult Cancer. *PLoS ONE*. 2014;9(8): e102861. DOI: 10.1371/journal.pone.0102861
77. Yeh E, Ewer MS. Cancer and the Heart. 2nd Edition. People's Medical Publishing House USA Ltd (PMPH);2013. – 550 p. ISBN 978-1-60795-219-0
78. Rahman F, Ko D, Benjamin EJ. Association of Atrial Fibrillation and Cancer. *JAMA Cardiology*. 2016;1(4): 384. DOI: 10.1001/jamacardio.2016.0582
79. Li J, Solus J, Chen Q, Rho YH, Milne G, Stein CM et al. Role of inflammation and oxidative stress in atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2010;7(4):438–44. DOI: 10.1016/j.hrthm.2009.12.009
80. Aviles RJ, Martin DO, Apperson-Hansen C, Houghtaling PL, Rautaharju P, Kronmal RA et al. Inflammation as a risk factor for atrial fibrillation. *Circulation*. 2003;108(24):3006–10. DOI: 10.1161/01.CIR.0000103131.70301.4F
81. Goyal A, Terry MB, Jin Z, Siegel AB. C-Reactive Protein and Colorectal Cancer Mortality in U.S. Adults. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*. 2014;23(8):1609–18. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-13-0577
82. Mühlfeld C, Das SK, Heinzel FR, Schmidt A, Post H, Schauer S et al. Cancer Induces Cardiomyocyte Remodeling and Hypoinnervation in the Left Ventricle of the Mouse Heart. *PLoS ONE*. 2011;6(5): e20424. DOI: 10.1371/journal.pone.0020424
83. Asamura H, Naruke T, Tsuchiya R, Goya T, Kondo H, Suemasu K. What are the risk factors for arrhythmias after thoracic operations? A retrospective multivariate analysis of 267 consecutive thoracic operations. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 1993;106(6):1104–10. PMID: 8246546
84. von Knorring J, Lepäntalo M, Lindgren L, Lindfors O. Cardiac arrhythmias and myocardial ischemia after thoracotomy for lung cancer. *The Annals of Thoracic Surgery*. 1992;53(4):642–7. DOI: 10.1016/0003-4975(92)90325-X
85. Sørensen HT, Sværke C, Farkas DK, Christiansen CF, Pedersen L, Lash TL et al. Superficial and deep venous thrombosis, pulmonary embolism and subsequent risk of cancer. *European Journal of Cancer*. 2012;48(4):586–93. DOI: 10.1016/j.ejca.2011.10.032
86. Shimizu K, Miura Y, Meguro Y, Noshiro T, Ohzeki T, Kusakari T et al. QT prolongation with torsade de pointes in pheochromocytoma. *American Heart Journal*. 1992;124(1):235–9. DOI: 10.1016/0002-8703(92)90954-T
87. Sordillo PP, Sordillo DC, Helson L. Review: The Prolonged QT Interval: Role of Pro-inflammatory Cytokines, Reactive Oxygen Species and the Ceramide and Sphingosine-1 Phosphate Pathways. In *Vivo (Athens, Greece)*. 2015;29(6):619–36. PMID: 26546519
88. Walker G, Wilcock A, Carey AM, Manderson C, Weller R, Crosby V. Prolongation of the QT interval in palliative care patients. *Journal of Pain and Symptom Management*. 2003;26(3):855–9. DOI: 10.1016/S0885-3924(03)00313-0
89. Haine SE, Miljoen H p., Blankoff I, Vrints CJ. Atrioventricular Dissociation due to Pheochromocytoma in a Young Adult. *Clinical Cardiology*. 2010;33(12): e65–7. DOI: 10.1002/clc.20645
90. Cole SW, Nagaraja AS, Lutgendorf SK, Green PA, Sood AK. Sympathetic nervous system regulation of the tumour microenvironment. *Nature Reviews Cancer*. 2015;15(9):563–72. DOI: 10.1038/nrc3978
91. Bertero E, Canepa M, Maack C, Ameri P. Linking Heart Failure to Cancer: Background Evidence and Research Perspectives. *Circulation*. 2018;138(7):735–42. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.033603
92. Bobrov L.L., Novik A.A., Obrezan A.G., Krysjuk O.B. System hemodynamics in patients with lymphomas. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2000; 1: 58–63. [Russian: Бобров Л. Л., Новик А. А., Обрезан А. Г., Крысюк О. Б. Системная гемодинамика у больных лимфомами. *Вестник Российской Военно-медицинской Академии*. 2000;1:58–63]
93. Shevchenko Yu.L., Bobrov L.L., Novik A.A., Obrezan A.G., Krysjuk O.B. Changes in diastolic function of the left ventricle in patients with non-Hodgkin's lymphomas. *Kardiologia*. 2001; 41(9): 51–5. [Russian: Шевченко Ю.Л., Бобров Л.Л., Новик А.А., Обрезан А.Г., Крысюк О.Б. Изменение диастолической функции левого желудочка сердца у больных с неходжкинскими лимфомами. *Кардиология*. 2001;41(9):51–5]
94. Greci LS, Rashkow A. High-Output Cardiac Failure in a Patient with Prostate Cancer. *Congestive Heart Failure*. 2001; 7(4): 220–2. DOI: 10.1111/j.1527-5299.2001.01010.x
95. Plummer C, Driessen C, Szabo Z, Mateos M-V. Management of cardiovascular risk in patients with multiple myeloma. *Blood Cancer Journal*. 2019; 9(3): 26. DOI: 10.1038/s41408-019-0183-y
96. Robin J, Fintel B, Pikovskaya O, Davidson C, Cilley J, Flaherty J. Multiple myeloma presenting with high-output heart failure and improving with anti-angiogenesis therapy: two case reports and a review of the literature. *Journal of Medical Case Reports*. 2008; 2(1):229. DOI: 10.1186/1752-1947-2-229
97. Meijers WC, Maglione M, Bakker SJL, Oberhuber R, Kieneker LM, de Jong S et al. Heart Failure Stimulates Tumor Growth by Circulating Factors. *Circulation*. 2018;138(7):678–91. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030816
98. Hasin T, Gerber Y, McNallan SM, Weston SA, Kushwaha SS, Nelson TJ et al. Patients with Heart Failure Have an Increased Risk of Incident Cancer. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62(10):881–6. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.04.088
99. Manikhas G.M., Hanevich M.D., Obrezan A.G., Vashkurov S.M., Lagoshnyak N.V., Khazov A.V. Problems of diagnosis and preoperative correction of concomitant therapeutic pathology in cancer patients. *Problems in oncology*. 2013; 59 (3 Suppl): 490–1. [Russian: Манихас Г. М., Ханевич М. Д., Обрезан А. Г., Вашкуров С. М., Лагошняк Н. В., Хазов А. В. Проблемы диагностики и предоперационной коррекции сопутствующей терапевтической патологии у онкологических больных. *Вопросы Онкологии*. 2013; 59 (3 Прил): 490–1. Доступно на: <http://фотодатазин.рф/upload/iblock/0b7/0b7ca399fd804bf233a34d54d01b1737.pdf>]

Аверин Е. Е.¹, Никитин А. Э.¹, Поздняк А. О.², Федорова Е. Л.³, Жук В. С.⁴, Давыдов С. И.⁵, Фридман И. Л.⁶, Компаниец О. Г.⁷, Кирпичникова Н. В.⁸, Дударенкова М. Р.⁹, Гинзбург М. Л.¹⁰, Эль Шариф М. А.¹¹, Мартемьянова Е. Г.¹², Созыкин А. В.¹³

¹ ФГБУЗ Центральная клиническая больница РАН, Москва, Россия

² Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России, Казань, Россия

³ ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия

⁴ Многопрофильная клиника им. Н. И. Пирогова, Санкт-Петербург, Россия

⁵ ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград, Россия

⁶ ГБУЗ СО «Самарская городская больница № 4» Минздрава Самарской области, Самара, Россия

⁷ ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия

⁸ КГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения» Минздрава Хабаровского края, Хабаровск, Россия

⁹ ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России, Оренбург, Россия

¹⁰ ГБУЗ МО «Люберецкая районная больница № 2», Люберцы, Россия

¹¹ Медицинский центр «Медассист», Курск, Россия

¹² Медицинский центр «Здоровая семья», Екатеринбург, Россия

¹³ ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

ПРАКТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ И КОРРЕКЦИИ КАЛИЙ- И МАГНИЙДЕФИЦИТНЫХ СОСТОЯНИЙ. Мнение экспертов

В статье проводится анализ свойств калия и магния, которые могут проявлять сосудорасширяющие, противовоспалительные, антиишемические, антиагрегантные и антиаритмические действия. Это чрезвычайно важные микроэлементы и потенциально полезные терапевтические агенты в лечении сердечно-сосудистых заболеваний.

Ключевые слова Калий, магний, гипокалиемия, гипомagneмия; факторы риска, сердечно-сосудистые заболевания, алгоритмы лечения, пищевое потребление, профилактика, аритмия.

Для цитирования Averin E.E., Nikitin A.E., Pozdnyak A.O., Fedorova E.L., Zhuk V.S., Davydov S.I., Fridman I.L., Kompaniets O.G., Kirpichnikova N.V., Dudarenkova M.R., Ginzburg M.L., El Sharif M.A., Martemyanova E.G., Sozykin A.V. Expert Council Resolution. Practical Aspects of the Diagnosis and Correction of Potassium and Magnesium Deficiency States. *Kardiologiya*. 2020;60(2):155–164. [Russian: Аверин Е.Е., Никитин А.Э., Поздняк А.О., Федорова Е.Л., Жук В.С., Давыдов С.И., Фридман И.Л., Компаниец О.Г., Кирпичникова Н.В., Дударенкова М.Р., Гинзбург М.Л., Эль Шариф М.А., Мартемьянова Е.Г., Созыкин А.В. Резолюция экспертного совета. Практические аспекты диагностики и коррекции калий- и магнийдефицитных состояний. *Кардиология*. 2020;60(2):155–164]

Автор для переписки Аверин Евгений Евгеньевич. E-mail: averin76@bk.ru

Калий

Калий представляет собой жизненно важный элемент, необходимый для поддержания общего объема жидкости в организме, кислотно-и электролитного баланса и нормального функционирования клеток. Рацион наших предков отличался очень высоким содержанием калия, часто превышающим 200 ммоль/сут. В современном обществе уровень потребления калия заметно ниже. Процесс обработки пищевых продуктов снижает содержание калия в пище, а в рационе, состоящем из переработанных продуктов с недостатком свежих фруктов и овощей, часто не хватает калия. Мировые данные указывают на то, что среднее потребление калия во многих странах ниже 70–80 ммоль/сут, т. е. уровня, рекомендованного в 2002 г. Низкое потребление калия связано с артериальной ги-

пертензией (АГ) и инсультом, а повышенный уровень потребления может оказывать защитное действие, снижая риск развития этих заболеваний [1].

Влияние калия на уровень артериального давления у лиц с артериальной гипертензией

АГ представляет собой один из основных факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), инсульта, поражения почек и затрагивает около 1 млрд людей во всем мире. На развитие АГ влияют факторы образа жизни, в том числе питание [2, 3]. Именно поэтому в ряде рекомендаций по питанию, разработанных для профилактики повышения уровня АД и его контроля, говорится о рациональности увеличения ежедневного потребления калия до 90 ммоль (около 3,5 г) у взрослых и детей [4].

Имеются данные, указывающие на то, что «умеренное» употребление солей калия в качестве пищевых добавок может вести к снижению АД у лиц с АГ, и что этот эффект может быть особенно выражен у лиц, не получающих адекватную лекарственную терапию, потребляющих много натрия и/или исходно потреблявших мало калия (<90 ммоль/сут) [5].

Убедительным подтверждением положительного действия калиевых добавок на уровень АД служат результаты систематического обзора и мета-анализа 36 оригинальных интервенционных рандомизированных клинических исследований (РКИ) по оценке эффективности применения калиевых добавок у пациентов с АГ (n=1900). В целом прием калийсодержащих добавок к пище вел к снижению уровня систолического АД на 4,48 ммрт. ст. (при 95% доверительном интервале – ДИ от 3,07 до 5,90), а диастолического АД – на 2,96 ммрт. ст. (при 95% ДИ от 1,10 до 4,82). Наиболее выраженный антигипертензивный эффект наблюдался в группах пациентов с низким (<90 ммоль/сут) исходным уровнем употребления калия, с высоким уровнем употребления натрия (≥ 4 г/сут), высоким соотношением натрия/калия в рационе и отсутствием любой гипотензивной лекарственной терапии [5].

В отличие от натрия, калий является вазоактивным ионом, способным усиливать кровоток, проявляя вазодилатирующие свойства. Расширение сосудов происходит в результате гиперполяризации мембран клеток гладкой мускулатуры. Ионы калия также высвобождаются эндотелиальными клетками в ответ на нейрогуморальные медиаторы и физические силы (такие, как напряжение сдвига) и вносят вклад в процесс эндотелийзависимой релаксации сосудов [6, 7].

Калий, риск развития инсульта и ССЗ

Повышение потребления калия может давать и другие полезные эффекты, не зависящие от влияния на АД, например, снижение риска развития цереброваскулярных осложнений, в том числе инсульта, и нарушения ритма сердца. Например, увеличение употребления калия с 60 до 80 ммоль/сут было обратно пропорционально риску смерти от острого нарушения мозгового кровообращения у женщин [8]. Аналогичная связь была выявлена и в мужской популяции. Так, среди американцев многофакторный относительный риск нарушения мозгового кровообращения любого типа для мужчин в группе высокого потребления калия (4,3 г/сут) по сравнению с группой низкого потребления (2,4 г/сут) составил 0,62 [9].

Эпидемиологические исследования также показывают, что высокое потребление калия связано с более низким риском развития ССЗ, и некоторые из этих эффектов могут быть независимыми и дополнительными по отношению к снижающему влиянию калия на АД [10]. Су-

ществует гипотеза о положительном влиянии калиевых добавок на реологические свойства крови. В одном исследовании с участием здоровых добровольцев дополнительный прием калия (60 ммоль/сут) приводил к снижению АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов через 3 дня приема [11].

Несколько обсервационных исследований также обнаружили связь между употреблением калия и снижением риска развития ССЗ. В 12-летнем проспективном исследовании [8] увеличение употребления калия на 10 ммоль/сут у 859 мужчин и женщин привело к снижению смертности от инсульта на 40%. Было установлено, что эта связь не зависит от других диетологических переменных, не от факторов риска развития АГ и ССЗ. В двух дополнительных исследованиях с гораздо более крупными когортами – мужчинами-медиками из США (n=43 738) [9] и медсестрами из США (n=85 764) [12], высокое потребление калия также привело к снижению риска развития ССЗ.

В недавно проведенном мета-анализе результатов 11 проспективных когортных исследований, включавших 247 510 мужчин и женщин (период наблюдения от 5 до 19 лет), было показано, что увеличение потребления калия на 1,64 г (42 ммоль) в сутки сопровождалось снижением риска развития инсульта на 21% (относительный риск – ОР 0,79 при 95% ДИ от 0,68 до 0,90; p=0,0007), ишемической болезни сердца – ИБС (ОР 0,93 при 95% ДИ от 0,87 до 0,99; p=0,03) и ССЗ в целом (ОР 0,74 при 95% ДИ от 0,60 до 0,91; p=0,0037) [9, 13, 14].

При аритмии гипокалиемия приводит к удлинению реполяризации, что лежит в основе механизма развития желудочковой тахикардии типа «пируэт», особенно у пациентов с ИБС, сердечной недостаточностью или гипертрофией левого желудочка. Повышение концентрации калия в сыворотке улучшает реполяризацию желудочков у пациентов с наследственными или приобретенными синдромами удлиненного интервала QT [15]. Риск развития аритмии увеличивается у пациентов с гипертонической болезнью, принимающих некалийсберегающие диуретики. В исследовании MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial) у 1403 мужчин с гипертонической болезнью, принимающих диуретики, было выявлено увеличение частоты желудочковой аритмии на 28% на каждые 1 ммоль/сут снижения калия в сыворотке крови [16]. Исследование MRFIT и другие, такие как исследовательская программа SHEP (Systolic Hypertension in the Elderly Program), показали, что низкий уровень калия в сыворотке, вызванный лечением тиазидным диуретиком, приводил к минимальному или нулевому снижению риска развития сердечно-сосудистых осложнений по сравнению с таковым у пациентов с нормальным уровнем калия в сыворотке [17].

Калий, нарушение толерантности к глюкозе, гипергликемия, чувствительность к инсулину и сахарный диабет

Нарушение толерантности к глюкозе может быть результатом гипокалиемии, которая может возникнуть при первичном или вторичном альдостеронизме или длительном лечении диуретиками [18–23]. При длительном применении диуретиков, особенно в высоких дозах, тиазиды могут нарушать толерантность к глюкозе и повышать риск развития сахарного диабета (СД) [24–26]. Для тиазидов также характерен общий побочный эффект – снижение уровня калия в сыворотке крови, и данные показывают, что именно гипокалиемия, вызванная диуретиками, может привести к нарушению толерантности к глюкозе через снижение секреции инсулина в ответ на нагрузку глюкозой [27]. Недостаточное суточное употребление калия с пищей также может приводить к нарушению секреции инсулина и снижению толерантности к углеводам [28, 29]. Роль ионов калия в регуляции уровня глюкозы крови основана на его клеточных эффектах, например, на способности вызывать деполяризацию мембран клеток поджелудочной железы после закрытия АТФ-зависимых калиевых каналов – индукции потенциалзависимой секреции инсулина [30]. Кроме того, сочетанное применение калиевых добавок с тиазидными диуретиками позволяет избежать нарушений секреции инсулина в ответ на нагрузку глюкозой, и это еще раз указывает на то, что гипокалиемия может быть существенным фактором, способствующим нарушению углеводного обмена [31].

Взаимосвязь между потреблением калия и риском развития СД была изучена в уже упомянутом проспективном когортном исследовании NHS (Nurse's Health Study), в котором наблюдались женщины-медсестры (n=84360; 34–59 лет). После 6-летнего наблюдения было обнаружено, что высокое потребление калия может быть связано со снижением риска развития СД 2-го типа у женщин с индексом массы тела (ИМТ) ≤ 29 кг/м² [32]. Женщины с самым высоким квинтилем потребления калия имели самый низкий ОР развития СД 2-го типа – 0,62 (для тренда $p=0,008$).

Сходные данные были получены в рамках анализа результатов исследования CARDIA (The coronary artery risk development in young adults study), в котором была проанализирована связь между уровнем калия в моче и риском развития СД 2-го типа (n=1066) [33]. В многомерных моделях у взрослых в квинтиле с самым низким содержанием калия в моче вероятность развития СД была более чем в 2 раза выше, чем в квинтиле с самым высоким содержанием [33]. Исследователи также обнаружили, что у лиц в квинтиле самого низкого потребления калия вероятность развития СД значительно больше, чем у лиц в квинтиле наивысшего суточного потребле-

ния ($p=0,008$). Из 4754 участников у 373 (7,8%) развился СД в течение 20 лет наблюдения, и в целом среднее потребление калия у тех, кто заболел СД, было значительно ниже, чем у тех, кто не заболел (3393 мг/сут против 3684 мг/сут; $p=0,002$) [33].

Заслуживают внимания и результаты анализа данных проспективного когортного исследования ARIC (The atherosclerosis risk in communities study; n=12209). За 9 лет наблюдения у 1475 участников развился СД 2-го типа. В многомерном анализе была обнаружена обратная связь между уровнем калия в сыворотке крови и риском развития СД 2-го типа. По сравнению с лицами с высоким нормальным уровнем калия в сыворотке (5,0–5,5 ммоль/л) взрослые с уровнем калия в сыворотке ниже 4,0; 4,0–4,5 и 4,5–5,0 ммоль/л имели скорректированный ОР развития СД 2-го типа 1,64 (при 95% ДИ от 1,29 до 2,08), 1,64 (при 95% ДИ от 1,34 до 2,01) и 1,39 (при 95% ДИ от 1,14 до 1,71) соответственно. Повышенный риск сохранялся в течение дополнительных 8 лет телефонного мониторингирования – ОР от 1,2 до 1,3 для лиц с уровнем калия в сыворотке ниже 5,0 ммоль/л [34].

Связь между уровнем калия и риском развития СД 2-го типа также основана на обратном динамическом балансе уровней инсулина и калия в плазме крови. Повышение уровня инсулина в плазме приводит к увеличению захвата калия клетками – дозозависимому трансцеллюлярному сдвигу концентрации калия из плазмы внутрь клеток. Данный гипокалиемический эффект инсулина не зависит от транспорта глюкозы в клетки [35].

Безопасность применения калиевых препаратов

Мета-анализ РКИ, в которых приведены сведения об изменениях концентраций липидов в крови, показал отсутствие статистически значимого нежелательного влияния повышенного потребления калия на концентрации общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности, холестерина липопротеинов высокой плотности или триглицеридов на концентрации адреналина или норадреналина в плазме крови. Мета-анализы показали, что повышенное употребление калия ведет к статистически незначимому снижению уровня креатинина на 4,86 мкмоль/л [1].

В наиболее новом систематическом обзоре и мета-анализе 20 исследований (1216 участников из 12 стран) прием калийсодержащих добавок от 22 до 140 ммоль/сут продолжительностью от 2 до 24 нед вызывал небольшое, но статистически значимое повышение концентрации калия в крови (взвешенная разность средних 0,14 ммоль/л при 95% ДИ от 0,09 до 0,19; $p<0,00001$), вне связи с дозой и продолжительностью применения. Средняя суточная экскреция калия с мочой увеличилась на 45,75 ммоль/сут при 95% ДИ от 38,81 до 53,69 ($p<0,00001$). Прием ка-

лийсодержащих добавок не вызывал изменений концентрации креатинина в крови и функции почек. Согласно выводам анализа «умеренная» добавка калия не вызывает тяжелой гиперкалиемии или ухудшения функции почек у лиц с нормальной функцией почек, даже в присутствии препаратов, блокирующих ренин-ангиотензин-альдостероновую систему. Особую осторожность следует соблюдать только у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек [36].

Таким образом, мероприятия общественного здравоохранения, направленные на увеличение употребления калия с пищей, являются возможными экономически эффективными способами сокращения заболеваемости и смертности от неинфекционных заболеваний. Увеличенное употребление калия потенциально полезно для большинства людей без нарушений обмена калия в почках для контроля повышенного АД и профилактики инсульта [1, 37–39].

Магний

Магний содержится во всех клетках, где служит незаменимым кофактором для сотен ферментов, участвующих в метаболизме глюкозы, синтезе белков и нуклеиновых кислот, в процессе образования и транспорта энергии, и других жизненно важных физиологических процессах, включая регуляцию тонуса гладких мышц сосудов и функции эндотелиальных клеток [40–43].

В связи с ежедневным выведением магния из организма с калом, мочой и потом [44] человеку требуется поступление магния (например, при употреблении богатых магнием продуктов питания, таких как цельные злаки, зеленые листовые овощи и орехи), чтобы поддерживать концентрацию магния в пределах нормы [45, 46].

Зависимость между потреблением магния и клиническими исходами

Несмотря на доступность большинства продуктов питания, богатых магнием, его дефицит (т.е. гипомagneмия, которая диагностируется при концентрации магния в сыворотке крови $<0,74$ ммоль/л) встречается довольно часто – распространенность гипомagneмии в общей популяции достигает 2,5–15% [47, 48]. Основная причина дефицита магния может быть связана с несбалансированным рационом и/или нарушением всасывания в кишечнике. Магний, поступающий с продуктами питания, всасывается в основном в тонкой кишке пассивным параклеточным транспортом, обусловленным электрохимическим градиентом [49, 50]. Следует отметить, что всасывание магния в кишечнике происходит не прямо пропорционально уровню его потребления, а зависит главным образом от содержания магния в организме [51]. В когортном исследовании J.M. Reasock и соавт. [52] коэффи-

циент корреляции между исходным уровнем потребления магния с пищей и концентрацией магния в сыворотке крови составил 0,053. Даже в экономически развитых странах, таких как США, многие взрослые жители не употребляют магний в рекомендованном ежедневном количестве [53], несмотря на то что эпидемиологические исследования указывают на возможное увеличение риска развития широкого ряда заболеваний, включая хроническую обструктивную болезнь легких [54], метаболический синдром [55–58], СД 2-го типа [59, 60], болезнь Альцгеймера [61] и ССЗ [62] при низкой концентрации магния в сыворотке крови.

Наиболее современные эпидемиологические данные дозозависимого протективного действия магния в отношении инсульта, сердечной недостаточности, СД и общей смертности представлены в обширном системном мета-анализе 40 наиболее актуальных и качественных проспективных когортных исследований с большим суммарным объемом выборки – более 1 млн участников из 9 стран – и длительным периодом наблюдения (от 4 до 30 лет). Результаты мета-анализа показали, что повышение употребления магния на каждые 100 мг/сут сопровождалось значимым снижением риска развития инсульта на 7% (ОР 0,93 при 95% ДИ от 0,89 до 0,97), сердечной недостаточности на 22% (ОР 0,78 при 95% ДИ от 0,69 до 0,89), СД 2-го типа на 19% (ОР 0,81 при 95% ДИ от 0,77 до 0,86) и общей смертности на 10% (ОР 0,90 при 95% ДИ от 0,81 до 0,99) [63].

В РКИ PREDIMED (Prevención con Dieta Mediterránea) с участием жителей Средиземноморья с высоким риском развития ССЗ (n=7216) была выявлена обратная зависимость между употреблением магния с пищей и риском общей и онкологической смерти. По сравнению с лицами, употреблявшими меньше магния, у лиц с уровнем потребления магния в верхнем терциле риск смерти был на 34% ниже (ОР 0,66 при 95% ДИ от 0,45 до 0,95; $p<0,01$) [64].

Механизмы, лежащие в основе положительных эффектов магния

Существует несколько объяснений выявленных зависимостей. В частности, АГ является мощным фактором риска развития ССЗ, а магний, как известно, может снижать АД [65]. Кроме того, употребление магния может подавлять агрегацию тромбоцитов, кальцификацию и ремоделирование артерий, модулировать воспаление и улучшать функцию эндотелия. Все эти механизмы могут благоприятно отражаться на снижении риска развития ССЗ и смертности от них [66–68].

Магний может снижать АД, действуя как естественный блокатор кальциевых каналов. В частности, магний конкурирует с натрием за сайты связывания на клетках

Регулярное применение Калия и Магния способствует повышению результативности терапии:

ИБС и ХСН¹⁻⁶

(в составе комплексной терапии)

Приказ Министерства здравоохранения РФ от 24.12.2012 г. №1554н.

Приказ Министерства здравоохранения РФ от 01.06.2015 г. №405ан

Нарушений сердечного ритма⁷⁻⁸

(особенно в случае использования сердечных гликозидов)

Приказ Министерства здравоохранения РФ от 9.11.2012 г. №710н.

Приказ Министерства здравоохранения РФ от 28.12.2012 г. №1622н

Артериальной гипертензии⁹⁻¹⁴

(особенно в случае использования петлевых и тиазидных диуретиков)

Приказ Министерства здравоохранения РФ от 9.11.2012 г. №708н



Панангин® Форте

- **УДВОЕННАЯ ДОЗИРОВКА** -
316 мг Калия и 280 мг Магния
- **УДОБСТВО ПРИЕМА** -
1 таблетка 3 раза в день
- **ПОВЫШЕНИЕ ПРИВЕРЖЕННОСТИ ТЕРАПИИ** -
соблюдение пациентом рекомендаций врача

**НЕ ЗАБУДЬТЕ НАЗНАЧИТЬ ПАНАНГИН®
В СОСТАВЕ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ССЗ**



ГЕДЕОН РИХТЕР

Здоровье — наша миссия

1. CIRCULATION. 2000 NOV 7;102(19):2353-8 ; 2. XU FENGMEI JIA JIZHEN YANG SUHONG. EFFECT OF PANANGIN ON LEFT VENTRICULAR FUNCTION IN PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE. JOURNAL OF KAIFENG MEDICAL COLLEGE VOL.19 NO. 3, 2000; 3. ZHI YF. ET AL. CLINICAL INVESTIGATION OF THE PROTECTIVE EFFECTS OF POTASSIUM MAGNESIUM ASPARTATE AGAINST ARRHYTHMIA AND ITS POSSIBLE ANTI-OXIDATIVE MECHANISM. CHIN CRIT CARE MED, 2007 NOV; 19(11):662-6.; 4. ZHANG XING-PING. CLINICAL OBSERVATION OF POTASSIUM MAGNESIUM ASPARTATE IN THE TREATMENT OF ANGINA PECTORIS OF CORONARY HEART DISEASE. CHONGQING MEDICAL JOURNAL, JANUARY 2003, VOL. 32, ISSUE; 5. WANG HUIQING, WEI QIDA. PANANGIN'S EFFECT ON UNSTABLE ANGINA PECTORIS. JOURNAL OF TIANJIN MEDICAL UNIVERSITY 1999 VOL. 5 NO. 3; 6. THERAPEUTIC EFFECT OF POTASSIUM MAGNESIUM ASPARTATE ON HEART FAILURE TIAN GUOPING, YAN XIBIN, JOURNAL OF HENGYANG MEDICAL COLLEGE VOL. 28 NO. 4 JULY 2000; 7. JACC VOL. 29, NO. 5 APRIL 1997:1028-34; 8. ZHI YF. ET AL. CLINICAL INVESTIGATION OF THE PROTECTIVE EFFECTS OF POTASSIUM MAGNESIUM ASPARTATE AGAINST ARRHYTHMIA AND ITS POSSIBLE ANTI-OXIDATIVE MECHANISM. CHIN CRIT CARE MED, 2007 NOV; 19(11):662-6.; 9. ЯНКОВСКАЯ Л.В. РИСК РАЗВИТИЯ И ВОЗМОЖНОСТИ КОРРЕКЦИИ РЯДА ЗАБОЛЕВАНИЙ ПРИ ДЕФИЦИТЕ МИКРОЭЛЕМЕНТОВ: АКЦЕНТ НА МАГНИЙ И КАЛИЙ // МЕЖДУНАРОДНЫЕ ОБЗОРЫ: КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА И ЗДОРОВЬЕ. 2015. №6 (18). С. 23-36; 10. BR MED J (CLIN RES ED). 1983 JUN 11;286(6381):1847-9.; 11. TIAN GUO-PING. EFFECT OF POTASSIUM MAGNESIUM AND ASPARTATE ON INSULIN RESISTANCE IN HYPERTENSION. CHINESE JOURNAL OF ARTERIOSCLEROSIS, 2000, VOL. 8 NO. 4: 1007-3949 (2000)-04-0353-03.; 12. EFFICACY COMPARISON STUDY OF EFFECTS OF PANANGIN AND NIFEDIPINE ON ESSENTIAL HYPERTENSION, MED J NAT DEFENDING FORCES IN NORTH CHINA, AUG. 2003, VOL. 15, NO. 4; 13. J INTERN MED. 1994 AUG;236(2):189-95.; 14. СЫЧЁВА Ю.А. "РОЛЬ КОРРЕКЦИИ ДИСБАЛАНСА МАКРОЭЛЕМЕНТОВ В ПОВЫШЕНИИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ" УЧЕНЫЕ ЗАПИСКИ СПбГМУ ИМ. И.П. ПАВЛОВА, VOL. 19, NO. 3, 2012, PP. 62-66. ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ. РУ в РФ П N013093/02 от 13.08.2007 Г.

гладких мышц сосудов, повышает уровень простагландина Е, индуцирует эндотелийзависимую вазодилатацию и снижение АД [69–71].

Магний также служит важным кофактором для фермента дельта-6-десатуразы, который является лимитирующей стадией для превращения линолевой кислоты в гамма-линоленовую кислоту [72]. Гамма-линоленовая кислота, в свою очередь, удлиняется с образованием дигомо-гамма-линолевой кислоты. Она, в свою очередь, является предшественником простагландина Е1 – мощного вазодилатора и ингибитора агрегации тромбоцитов [62]. Низкие уровни магния приводят к недостаточному количеству простагландина Е1, вызывая сужение сосудов и повышение АД [72]. Кроме АД, магний регулирует внутриклеточный кальций, натрий, калий и рН, а также массу левого желудочка, чувствительность к инсулину и эластичность артериальной стенки [70, 73, 74]. Магний более эффективен в снижении АД при введении в виде комбинации с калием, чем при применении отдельно [75].

Магний может влиять на частоту развития аритмий сердца посредством регуляции трансмембранного транспорта ионов натрия и калия, а также благодаря возможности действовать в качестве агента, блокирующего кальций. В случае дефицита магния клетка не может привлекать калий против трансмембранного градиента концентрации. Причиной может быть то, что дефицит магния мешает функционированию мембранной АТФазы, и, таким образом, откачка натрия из клетки и калия в клетку нарушается. Дефицита магния нарушает равновесие калия между внутри- и внеклеточным пространством и может привести к изменению потенциала покоя мембраны кардиомиоцитов, изменению проницаемости клеточной мембраны для ионов калия, а также к нарушениям фазы реполяризации [76].

Таким образом магний может проявлять сосудорасширяющие, противовоспалительные, антиишемические, антиагрегантные и антиаритмические свойства. Это чрезвычайно важный микроэлемент и потенциально полезный терапевтический агент в лечении ССЗ.

Заключение Экспертного совета от 09.11.2019 г. (Москва)

Возможные формулировки диагноза

Основной (шифруется): ИБС. Стабильная стенокардия 2-го функционального класса

Сопутствующие (не шифруется): Гипокалиемия.

Возможные формулировки диагноза

при выявлении дефицитных состояний:

Международная классификация болезней МКБ-10

- Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ (Е00–Е90)

- Нарушения обмена веществ (Е70–Е90)
- Другие нарушения водно-солевого обмена или кислотно-щелочного равновесия (Е87)
- Гипокалиемия (Е87.6) (Гипокалиемия 5С57 по МКБ-11)
- Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ (Е00–Е90)
- Другие виды недостаточности питания (Е50–Е64)
- Недостаточность других элементов питания (Е61)
- Недостаточность магния (Е61.2) (Гипомагниемия 5С44.41 по МКБ-11)

На кого обратить внимание

Группы риска развития гипокалиемии/гипомагниемии:

- женщины;
- пациенты, принимающие диуретики, сердечные гликозиды;
- больные с сахарным диабетом, метаболическим синдромом, ожирением;
- пациенты, поступающие в отделение реанимации;
- злоупотребляющие алкоголем;
- пациенты с инфарктом миокарда, острым коронарным синдромом;
- пациенты с нарушениями ритма сердца;
- пациенты с артериальной гипертензией и/или хронической сердечной недостаточностью;
- пациенты с бронхиальной астмой или хронической обструктивной болезнью легких, использующие агонисты бета₂-адренорецепторов;
- люди с «быстрым/нерациональным питанием» (употребляющие большое количество кофе или газированных напитков) – алиментарные причины;
- лица, придерживающиеся диеты;
- беременные и подростки;
- лица, активно занимающиеся спортом, фитнесом и т. п.;
- пациенты с поражением желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), поджелудочной железы;
- пациенты с диспластическим синдромом.

Основные причины гипокалиемии (факторы, способствующие развитию гипокалиемии)

Алиментарные (недостаточное употребление калия с пищей – нерациональная диета, диеты с целью коррекции массы тела).

Использование лекарственных препаратов (тиазидные, петлевые, осмотические диуретики, слабительные препараты, некоторые классы антибиотиков (цефтриаксон, азитромицин, ципрофлоксацин, ванкомицин), теофиллин, дигоксин, агонисты бета₂-адренорецепторов, глюкокортикостероиды (ГКС), противогрибковые препараты (амфотерицин В).

Чрезмерные потери калия с мочой (метаболический ацидоз, высокая концентрация и активность альдосте-

рона/кортизола – любые клинические состояния, связанные с избыточной продукцией альдостерона и других ГКС в клубочковой зоне коры надпочечников – при синдроме Кушинга, первичном альдостеронизме, врожденной гиперплазии надпочечников; потребление веществ, повышающих активность кортизола, например, глицирризина; врожденные синдромы, связанные с повышенной выработкой ренина и альдостерона – синдром Бартера, синдром Гительмана; синдромы с неадекватно высокой реабсорбцией натрия – синдром Лиддла).

Чрезмерные потери через ЖКТ (длительная рвота, хроническая диарея, хронический прием слабительных).

Нарушение внешнесекреторной функции поджелудочной железы (панкреатит).

Внутриклеточный сдвиг – трансцеллюлярное перемещение калия в клетки (ожирение, инсулинорезистентность, метаболический синдром, сахарный диабет, введение инсулина, стимуляция/гиперактивность симпатической нервной системы, избыточная секреция катехоламинов мозговым веществом надпочечников, тиреотоксикоз, семейный периодический паралич).

Симптомы гипокалиемии включают мышечную слабость, полиурию, судороги, фасцикуляции, кишечную непроходимость, а при тяжелой гипокалиемии – гиповентиляцию, гипотонию, нарушения ритма сердца и проводимости.

Симптомы гипомagneмии включают анорексию, тошноту, рвоту, сонливость, общую слабость, изменения личности, тетанию (например, положительные симптомы Хвостека и Труссо или спонтанный карпопедальный спазм, гиперрефлексию), а также тремор и мышечные подергивания.

Диагностика

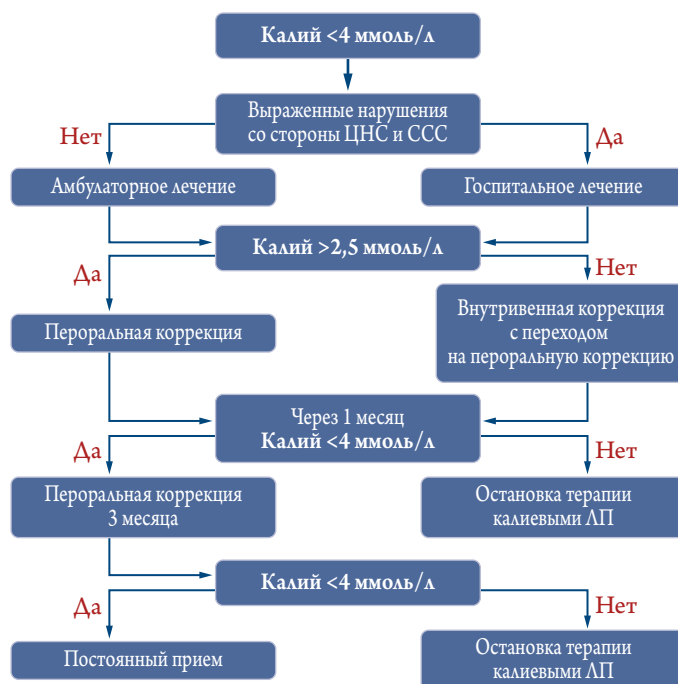
Измерение уровня калия в сыворотке

Обнаружение уровня калия менее 4,0 ммоль/л.

ЭКГ-диагностика: депрессия сегмента ST, уплощение или инверсия зубца T, появление U-волны, нарушение ритма и проводимости. При гипокалиемии часто встречаются наджелудочковая и желудочковая экстрасистолия, желудочковые и предсердные тахикардии, а также атриовентрикулярные блокады 2–3-й степени. С нарастанием тяжести гипокалиемии нарушения ритма усугубляются, возможно развитие фибрилляции желудочков. Риск нарушений ритма сердца и проводимости в результате даже легкой гипокалиемии возрастает у пациентов с предрасположенными сердечными заболеваниями и у пациентов, принимающих диуретики и/или дигоксин.

Алгоритм действий при обнаружении уровня калия менее 4 ммоль/л представлен на рис. 1.

Рисунок 1. Алгоритм ведения пациентов при гипокалиемии



Целевые уровни калия и магния

- Оптимальный плазменный диапазон калия 4,0–5,0 ммоль/л.
- Гипокалиемией должно признаваться состояние, при котором в биохимическом анализе крови обнаружен уровень калия ниже 4,0 ммоль/л.
- Целевой уровень калия более 4,0 ммоль/л.
- Оптимальный диапазон уровня магния в плазме 0,85–1,10 ммоль/л.
- Соответственно недостаточностью магния можно считать состояние, при котором в биохимическом анализе крови уровень магния ниже 0,85 ммоль/л.
- Целевой уровень магния более 0,85 ммоль/л.
- Проводить оценку уровня калия предпочтительно в первой половине дня натощак, в связи со снижением уровня калия в плазме крови под действием инсулина. Неправильная техника забора крови для определения концентрации калия может приводить к искажению результатов, например, к выявлению псевдогиперкалиемии. Так, длительное пережатие жгутом выше места венепункции или «работа» кулаком (сжатие–разжимание) приводит к гипоксии тканей и способствует выходу калия из клеток в плазму. Существуют суточные колебания уровня калия в плазме крови, которые могут составлять до 0,6 ммоль/л. Самые низкие значения определяются в ночное время.
- Уровень калия, определяемый в сыворотке крови, обычно на 0,1–0,3 ммоль/л выше, чем в плазме крови.
- Гипокалиемия часто сопровождается гипомagneмией. В большинстве таких сочетаний оба состояния

имеют общие причины (прием диуретиков, диарея), но и гипомagneмизм также может увеличивать почечные потери калия.

Медикаментозная коррекция гипокалиемии

Терапия гипокалиемии сводится к восполнению дефицита калия, устранению причин данного состояния и профилактике гипокалиемии в дальнейшем.

Медикаментозная коррекция

- Если уровень калия в сыворотке крови 2,5–3,9 ммоль/л – показан прием пероральных препаратов калия.
- Если уровень калия в сыворотке крови <2,5 ммоль/л – показана госпитализация, инфузионная терапия с последующим переходом на прием пероральных препаратов калия.

Выбор дозы пероральных препаратов калия

- Рекомендуемая суточная доза – согласно инструкции лекарственного препарата.
- Терапию можно начинать с калия и магния аспарагината (панангин).

Выбор курса терапии:

- при уровне калия плазмы 3,5–3,9 ммоль/л рекомендуется прием лекарственных препаратов не менее 4 нед;
- при уровне калия плазмы 2,6–3,4 ммоль/л рекомендуется прием лекарственных препаратов не менее 12 нед.

Поскольку однократный прием высоких доз калия может вызвать нарушение ритма сердца, раздражение ЖКТ и даже кровотечение, дозы обычно разделяют на несколько приемов. При приеме раствора хлорида калия перорально концентрация калия повышается уже в первые 1–2 ч, но этот препарат обладает горьким вкусом и плохо переносится, особенно в дозах >25–50 ммоль. Для снижения риска кровотечений из ЖКТ предлагается использовать органические соединения калия с аминокислотами с дробным при-

емом в течение дня. Один из таких препаратов, калия/магния аспарагинат (панангин), содержит примерно 1 ммоль калия в каждой таблетке, в случае Форте формы – примерно 2 ммоль калия. Соответственно в суточной дозе калия/магния аспарагината будет содержаться 5–6 ммоль калия.

Рационально разделить суточную дозу препарата на 2–3 приема для повышения биодоступности и снижения риска побочных эффектов. Например, по 2 таблетки 2–3 раза в день панангина или по 1 таблетке 2–3 раза в день панангина форте.

Снижение уровня калия в сыворотке на 1 ммоль/л отражает уменьшение его общих запасов в организме на 200–400 ммоль. Исходя из этого можно определить срок, в течение которого можно восполнить общий дефицит калия. Если принимать дополнительно по 6 ммоль калия/сут, потребуется от 4 до 8 нед для повышения уровня калия в сыворотке крови на 1 ммоль/л.

Что и как часто необходимо контролировать

Через 1 мес необходимо определить креатинин (для оценки функции почек) и уровень калия.

После достижения целевого уровня калия рекомендуется провести повторный анализ для определения уровня калия через 3–6 мес. Если при повторном анализе определяется нормальный уровень калия в крови (более 4,0 ммоль/л), то дальнейший его контроль можно проводить 1 раз в год.

В случае если через 3–6 мес после достижения целевого уровня калия при повторном анализе вновь диагностирована гипокалиемия (<4,0 ммоль/л), рекомендуется назначить пролонгированный курс пероральных препаратов калия длительностью до 6 мес и скорректировать факторы, способствующие развитию гипокалиемии.

Статья поступила 01.12.19

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Aburto NJ, Hanson S, Gutierrez H, Hooper L, Elliott P, Cappuccio FP. Effect of increased potassium intake on cardiovascular risk factors and disease: systematic review and meta-analyses. *BMJ*. 2013;346(3):f1378–f1378. DOI: 10.1136/bmj.f1378
2. World Health Organization. A global brief of hypertension. Silent killer, global public health crisis. World health day. 2013. [Document number : WHO/DCO/WHO/2013.2. Available at: http://ish-world.com/downloads/pdf/global_brief_hypertension.pdf]
3. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, Anderson SG, Callender T, Emberson J et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet*. 2016;387(10022):957–67. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01225-8
4. World Health Organization. Guideline: potassium intake for adults and children. -Geneva: WHO;2012. - 52 p. ISBN 978-92-4-150482-9
5. Filippini T, Violi F, D'Amico R, Vinceti M. The effect of potassium supplementation on blood pressure in hypertensive subjects: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Cardiology*. 2017;230:127–35. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.12.048
6. Haddy FJ, Vanhoutte PM, Feletou M. Role of potassium in regulating blood flow and blood pressure. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 2006;290(3):R546–52. DOI: 10.1152/ajpregu.00491.2005
7. Hibino H, Inanobe A, Furutani K, Murakami S, Findlay I, Kurachi Y. Inwardly Rectifying Potassium Channels: Their Structure, Function, and Physiological Roles. *Physiological Reviews*. 2010;90(1):291–366. DOI: 10.1152/physrev.00021.2009
8. Khaw K-T, Barrett-Connor E. Dietary Potassium and Stroke-Associated Mortality. A 12-year prospective population study. *New England Journal of Medicine*. 1987;316(5):235–40. DOI: 10.1056/NEJM198701293160502
9. Ascherio A, Rimm EB, Hernán MA, Giovannucci EL, Kawachi I, Stampfer MJ et al. Intake of Potassium, Magnesium, Calcium, and Fiber and Risk of Stroke Among US Men. *Circulation*. 1998;98(12):1198–204. DOI: 10.1161/01.CIR.98.12.1198
10. He FJ, MacGregor GA. Fortnightly review: Beneficial effects of potassium. *BMJ*. 2001;323(7311):497–501. DOI: 10.1136/bmj.323.7311.497

11. Kimura M, Lu X, Skurnick J, Awad G, Bogden J, Kemp F et al. Potassium Chloride Supplementation Diminishes Platelet Reactivity in Humans. *Hypertension*. 2004;44(6):969–73. DOI: 10.1161/01.HYP.0000147660.58694.6f
12. Iso H, Stampfer MJ, Manson JE, Rexrode K, Hennekens CH, Colditz GA et al. Prospective Study of Calcium, Potassium, and Magnesium Intake and Risk of Stroke in Women. *Stroke*. 1999;30(9):1772–9. DOI: 10.1161/01.STR.30.9.1772
13. D’Elia L, Barba G, Cappuccio FP, Strazzullo P. Potassium Intake, Stroke, and Cardiovascular Disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;57(10):1210–9. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.09.070
14. Larsson SC, Orsini N, Wolk A. Dietary Potassium Intake and Risk of Stroke: A Dose–Response Meta-Analysis of Prospective Studies. *Stroke*. 2011;42(10):2746–50. DOI: 10.1161/STROKEAHA.111.622142
15. Compton SJ, Lux RL, Ramsey MR, Strelch KR, Sanguinetti MC, Green LS et al. Genetically Defined Therapy of Inherited Long-QT Syndrome: Correction of Abnormal Repolarization by Potassium. *Circulation*. 1996;94(5):1018–22. DOI: 10.1161/01.CIR.94.5.1018
16. Cohen JD, Neaton JD, Prineas RJ, Daniels KA. Diuretics, serum potassium and ventricular arrhythmias in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *The American Journal of Cardiology*. 1987;60(7):548–54. DOI: 10.1016/0002-9149(87)90303-1
17. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA*. 1991;265(24):3255–64. PMID: 2046107
18. He FJ, MacGregor GA. Beneficial effects of potassium on human health. *Physiologia Plantarum*. 2008;133(4):725–35. DOI: 10.1111/j.1399-3054.2007.01033.x
19. Averin E.E., Nikitin I.G., Nikitin A.E. Hypokalemia: review of current state of problem. *Medical Alphabet*. 2018;3(32(369)):12–8. [Russian: Аверин Е.Е., Никитин И.Г., Никитин А.Э. Гипокалиемия: обзор современного состояния проблемы. Медицинский алфавит. 2018;3(32(369)):12–8]
20. Baryshnikova G.A., Averin E.E. Aldosterone in hypertension: new therapeutic possibilities. *Consilium Medicum*. 2013;15(10):18–23. [Russian: Барышникова Г.А., Аверин Е.Е. Альдостерон при артериальной гипертензии: новые терапевтические возможности. Consilium Medicum. 2013;15(10):18–23]
21. Kompaniets O.G., Averin E.E. Priorities for choosing diuretics in the treatment of hypertensive disease: Evidence-based medicine, recommendation documents, and real clinical practice. *Systemic Hypertension*. 2013;10(1):62–5. [Russian: Компаниец О.Г., Аверин Е.Е. Приоритеты выбора диуретиков при лечении гипертонической болезни: доказательная медицина, рекомендательные документы и реальная клиническая практика. Системные гипертензии. 2013;10(1):62–5]
22. Baryshnikova G.A., Averin E.E. Diuretics in arterial hypertension: benefits of torasemide. *Effective Pharmacotherapy*. 2013;33:24–32. [Russian: Барышникова Г.А., Аверин Е.Е. Применение диуретиков при артериальной гипертензии: преимущества торасемида. Эффективная фармакотерапия. 2013;33:24–32]
23. Averin E.E. Torasemide safety in complex therapy of chronic cardiac insufficiency: results of randomized cross study. *Medical Council*. 2016;13:81–4. [Russian: Аверин Е.Е. Безопасность торасемида в комплексной терапии хронической сердечной недостаточности: результаты рандомизированного перекрестного исследования. Медицинский совет. 2016;13:81–4]. DOI: 10.21518/2079-701X-2016-13-81-84
24. Zillich AJ, Garg J, Basu S, Bakris GL, Carter BL. Thiazide Diuretics, Potassium, and the Development of Diabetes: A Quantitative Review. *Hypertension*. 2006;48(2):219–24. DOI: 10.1161/01.HYP.0000231552.10054.aa
25. Goldner MG, Zarowitz H, Akgun S. Hyperglycemia and Glycosuria Due to Thiazide Derivatives Administered in Diabetes Mellitus. *New England Journal of Medicine*. 1960;262(8):403–5. DOI: 10.1056/NEJM196002252620807
26. Ponomareva A.I., Kompaniets O.G., Averin E.E. New possibilities of arterial hypertension pharmacotherapy. *Russian Medical Journal*. 2012;20(25):1264–8. [Russian: Пономарева А.И., Компаниец О.Г., Аверин Е.Е. Новые возможности фармакотерапии артериальной гипертензии. Русский Медицинский Журнал. 2012;20(25):1264–8]
27. Chatterjee R, Yeh H-C, Edelman D, Brancati F. Potassium and risk of Type 2 diabetes. *Expert Review of Endocrinology & Metabolism*. 2011;6(5):665–72. DOI: 10.1586/eem.11.60
28. Rowe JW, Tobin JD, Rosa RM, Andres R. Effect of experimental potassium deficiency on glucose and insulin metabolism. *Metabolism*. 1980;29(6):498–502. DOI: 10.1016/0026-0495(80)90074-8
29. Sagild U, Andersen V, Andreassen PB. Glucose Tolerance and Insulin Responsiveness in Experimental Potassium Depletion. *Acta Medica Scandinavica*. 2009;169(3):243–51. DOI: 10.1111/j.0954-6820.1961.tb07829.x
30. Ekmekcioglu C, Elmadfa I, Meyer AL, Moeslinger T. The role of dietary potassium in hypertension and diabetes. *Journal of Physiology and Biochemistry*. 2016;72(1):93–106. DOI: 10.1007/s13105-015-0449-1
31. Helderman JH, Elahi D, Andersen DK, Raizes GS, Tobin JD, Shocken D et al. Prevention of the Glucose Intolerance of Thiazide Diuretics by Maintenance of Body Potassium. *Diabetes*. 1983;32(2):106–11. DOI: 10.2337/diab.32.2.106
32. Colditz GA, Manson JE, Stampfer MJ, Rosner B, Willett WC, Speizer FE. Diet and risk of clinical diabetes in women. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 1992;55(5):1018–23. DOI: 10.1093/ajcn/55.5.1018
33. Chatterjee R, Colangelo LA, Yeh HC, Anderson CA, Daviglus ML, Liu K et al. Potassium intake and risk of incident type 2 diabetes mellitus: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Study. *Diabetologia*. 2012;55(5):1295–303. DOI: 10.1007/s00125-012-2487-3
34. Chatterjee R, Yeh H-C, Shafi T, Selvin E, Anderson C, Pankow JS et al. Serum and Dietary Potassium and Risk of Incident Type 2 Diabetes Mellitus: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Archives of Internal Medicine*. 2010;170(19):1745–51. DOI: 10.1001/archinternmed.2010.362
35. DeFronzo RA, Felig P, Ferrannini E, Wahren J. Effect of graded doses of insulin on splanchnic and peripheral potassium metabolism in man. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 1980;238(5):E421–7. DOI: 10.1152/ajpendo.1980.238.5.E421
36. Cappuccio FP, Buchanan LA, Ji C, Siani A, Miller MA. Systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials on the effects of potassium supplements on serum potassium and creatinine. *BMJ Open*. 2016;6(8):e011716. DOI: 10.1136/bmjopen-2016-011716
37. Averin E.E., Nikitin A.E., Nikitin I.G., Sozykin A.V. The place of ramipril in modern guidelines for the management of patients with cardiovascular diseases. *Medical Council*. 2019;21:34–41. [Russian: Аверин Е.Е., Никитин А.Э., Никитин И.Г., Созыкин А.В. Место рамиприла в современных рекомендациях по ведению пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Медицинский совет. 2018;21:34–41]. DOI: 10.21518/2079-701X-2018-21-34-41
38. Averin E.E. Safety of chronic heart failure complex therapy: results of randomized crossover study BASTion. *International Journal of Heart and Vascular Diseases*. 2016;4(11):40–6. [Russian: Аверин Е.Е. Безопасность комплексной терапии хронической сердечной недостаточности: результаты рандомизированного, перекрестного исследования BASTion. Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. 2016;4(11):40–6]
39. Averin E.E. Social and legal aspects of rehabilitation of cardiac patients. *The Doctor*. 2010;7:19–22. [Russian: Аверин Е.Е. Социально-правовые аспекты реабилитации кардиологических пациентов. Врач. 2010;7:19–22]
40. de Baaij JHF, Hoenderop JGJ, Bindels RJM. Magnesium in Man: Implications for Health and Disease. *Physiological Reviews*. 2015;95(1):1–46. DOI: 10.1152/physrev.00012.2014
41. Takaya J, Higashino H, Kobayashi Y. Intracellular magnesium and insulin resistance. *Magnesium Research*. 2004;17(2):126–36. PMID: 15319146

42. Günther T. The biochemical function of Mg^{2+} in insulin secretion, insulin signal transduction and insulin resistance. *Magnesium Research*. 2010;23(1):5–18. DOI: 10.1684/mrh.2009.0195
43. Champagne CM. Magnesium in Hypertension, Cardiovascular Disease, Metabolic Syndrome, and Other Conditions: A Review. *Nutrition in Clinical Practice*. 2008;23(2):142–51. DOI: 10.1177/0884533608314533
44. Wester PO. Magnesium. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 1987;45(5):1305–12. DOI: 10.1093/ajcn/45.5.1305
45. Belin RJ, He K. Magnesium physiology and pathogenic mechanisms that contribute to the development of the metabolic syndrome. *Magnesium Research*. 2007;20(2):107–29. PMID: 18062585
46. Song Y, Liu S. Magnesium for cardiovascular health: time for intervention. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2012;95(2):269–70. DOI: 10.3945/ajcn.111.031104
47. Ayuk J, Gittoes NJ. Contemporary view of the clinical relevance of magnesium homeostasis. *Annals of Clinical Biochemistry*. 2014;51(2):179–88. DOI: 10.1177/0004563213517628
48. Whang R, Ryder KW. Frequency of hypomagnesemia and hypermagnesemia. Requested vs routine. *JAMA*. 1990;263(22):3063–4. PMID: 2342219
49. Aliaga IL, Miller DL, Wilson HD, Schedl HP. Effects of resection on absorption and secretion of divalent cations by small intestine of rat. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 1990;52(5):867–71. DOI: 10.1093/ajcn/52.5.867
50. Graham LA, Caesar JJ, Burgen AS. Gastrointestinal absorption and excretion of Mg 28 in man. *Metabolism: Clinical and Experimental*. 1960;9:646–59. PMID: 13848379
51. de Baaij JHF, Hoenderop JGJ, Bindels RJM. Regulation of magnesium balance: lessons learned from human genetic disease. *Clinical Kidney Journal*. 2012;5(Suppl 1):i15–24. DOI: 10.1093/ndtplus/sfr164
52. Peacock JM, Folsom AR, Arnett DK, Eckfeldt JH, Szklo M. Relationship of Serum and Dietary Magnesium to Incident Hypertension. *Annals of Epidemiology*. 1999;9(3):159–65. DOI: 10.1016/S1047-2797(98)00040-4
53. Ford ES, Mokdad AH. Dietary Magnesium Intake in a National Sample of U.S. Adults. *The Journal of Nutrition*. 2003;133(9):2879–82. DOI: 10.1093/jn/133.9.2879
54. Bhatt SP, Khandelwal P, Nanda S, Stoltzfus JC, Fioravanti GT. Serum magnesium is an independent predictor of frequent readmissions due to acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Respiratory Medicine*. 2008;102(7):999–1003. DOI: 10.1016/j.rmed.2008.02.010
55. Sarrafzadeh N, Khosravi-Boroujeni H, Lotfizadeh M, Pourmogaddas A, Salehi-Abargouei A. Magnesium status and the metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Nutrition*. 2016;32(4):409–17. DOI: 10.1016/j.nut.2015.09.014
56. Kim DJ, Xun P, Liu K, Loria C, Yokota K, Jacobs DR et al. Magnesium Intake in Relation to Systemic Inflammation, Insulin Resistance, and the Incidence of Diabetes. *Diabetes Care*. 2010;33(12):2604–10. DOI: 10.2337/dc10-0994
57. Paolisso G, Scheen A, D'Onofrio F, Lefebvre P. Magnesium and glucose homeostasis. *Diabetologia*. 1990;33(9):511–4. DOI: 10.1007/BF00404136
58. Simmons D, Joshi S, Shaw J. Hypomagnesaemia is associated with diabetes: Not pre-diabetes, obesity or the metabolic syndrome. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2010;87(2):261–6. DOI: 10.1016/j.diabres.2009.11.003
59. Chambers EC, Heshka S, Gallagher D, Wang J, Pi-Sunyer FX, Pierson RN. Serum Magnesium and Type-2 Diabetes in African Americans and Hispanics: A New York Cohort. *Journal of the American College of Nutrition*. 2006;25(6):509–13. DOI: 10.1080/07315724.2006.10719566
60. Xun P, Wu Y, He Q, He K. Fasting insulin concentrations and incidence of hypertension, stroke, and coronary heart disease: a meta-analysis of prospective cohort studies. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2013;98(6):1543–54. DOI: 10.3945/ajcn.113.065565
61. Çilliler AE, Öztürk Ş, Özbakır Ş. Serum Magnesium Level and Clinical Deterioration in Alzheimer's Disease. *Gerontology*. 2007;53(6):419–22. DOI: 10.1159/000110873
62. Reffelmann T, Ittermann T, Dörr M, Völzke H, Reinthaler M, Petersmann A et al. Low serum magnesium concentrations predict cardiovascular and all-cause mortality. *Atherosclerosis*. 2011;219(1):280–4. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.05.038
63. Fang X, Wang K, Han D, He X, Wei J, Zhao L et al. Dietary magnesium intake and the risk of cardiovascular disease, type 2 diabetes, and all-cause mortality: a dose–response meta-analysis of prospective cohort studies. *BMC Medicine*. 2016;14(1):210. DOI: 10.1186/s12916-016-0742-z
64. Guasch-Ferré M, Bulló M, Estruch R, Corella D, Martínez-González MA, Ros E et al. Dietary Magnesium Intake Is Inversely Associated with Mortality in Adults at High Cardiovascular Disease Risk. *The Journal of Nutrition*. 2014;144(1):55–60. DOI: 10.3945/jn.113.183012
65. Sanjuliani AF, de Abreu Fagundes VG, Francischetti EA. Effects of magnesium on blood pressure and intracellular ion levels of Brazilian hypertensive patients. *International Journal of Cardiology*. 1996;56(2):177–83. DOI: 10.1016/0167-5273(96)02716-7
66. Adamopoulos C, Pitt B, Sui X, Love TE, Zannad F, Ahmed A. Low serum magnesium and cardiovascular mortality in chronic heart failure: A propensity-matched study. *International Journal of Cardiology*. 2009;136(3):270–7. DOI: 10.1016/j.ijcard.2008.05.006
67. Chakraborti S, Chakraborti T, Mandal M, Mandal A, Das S, Ghosh S. Protective role of magnesium in cardiovascular diseases: a review. *Molecular and Cellular Biochemistry*. 2002;238(1/2):163–79. DOI: 10.1023/A:1019998702946
68. Hruby A, O'Donnell CJ, Jacques PF, Meigs JB, Hoffmann U, McKenown NM. Magnesium Intake Is Inversely Associated With Coronary Artery Calcification. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2014;7(1):59–69. DOI: 10.1016/j.jcmg.2013.10.006
69. Jee SH, Miller ER, Guallar E, Singh VK, Appel LJ, Klag MJ. The effect of magnesium supplementation on blood pressure: a meta-analysis of randomized clinical trials. *American Journal of Hypertension*. 2002;15(8):691–6. PMID: 12160191
70. Bo S, Pisu E. Role of dietary magnesium in cardiovascular disease prevention, insulin sensitivity and diabetes. *Current Opinion in Lipidology*. 2008;19(1):50–6. DOI: 10.1097/MOL.0b013e3282f33ccc
71. Uzui H, Lee J-D. Role of magnesium in hypertension therapy. *Clinical Calcium*. 2005;15(11):117–22. DOI: 10.118791884
72. Das UN. Essential fatty acids: biology and their clinical implications. *Asia Pacific Journal of Pharmacology*. 1991;6:317–30
73. Touyz R. Role of magnesium in the pathogenesis of hypertension. *Molecular Aspects of Medicine*. 2003;24(1–3):107–36. DOI: 10.1016/S0098-2997(02)00094-8
74. Resnick LM. Magnesium in the pathophysiology and treatment of hypertension and diabetes mellitus: where are we in 1997? *American Journal of Hypertension*. 1997;10(3):368–70. DOI: 10.1016/S0895-7061(97)00021-6
75. Preuss HG. Diet, genetics and hypertension. *Journal of the American College of Nutrition*. 1997;16(4):296–305. DOI: 10.1080/07315724.1997.10718690
76. Dyckner T, Wester PO. Relation between Potassium, Magnesium and Cardiac Arrhythmias. *Acta Medica Scandinavica Suppl*. 2009;209(647):163–9. DOI: 10.1111/j.0954-6820.1981.tb02652.x



Премия XXIII Российского национального конгресса «Человек и лекарство»

KRKA – лидер в области кардиологии! ¹

Телмиста® 24

телмисартан

таблетки 40 и 80 мг №28 и №84

Телмиста® Н 24

гидрохлоротиазид/телмисартан

таблетки 12,5/40 и 12,5/80 мг №28 и №84



ХОРОШИЕ НОВОСТИ КАЖДЫЙ ДЕНЬ

- Надежное снижение АД, включая опасные утренние часы ²
- Длительный контроль АД в течение 24 часов при однократном приеме ²
- Снижение рисков сердечно-сосудистых осложнений ³



* Новинка в линейке препаратов под торговой маркой KRKA

Источники информации: 1. www.chelovekilekarstvo.ru, апрель 2016, г. Москва. 2. White WB, Lacourciere Y, Davidai G. Effects of the angiotensin II receptor blockers telmisartan versus valsartan on the circadian variation of blood pressure: impact on the early morning period. Am J Hypertens 2004; 17 (4): 347-53. 3. Инструкции по медицинскому применению препаратов Телмиста® и Телмиста® Н

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников

Заказчик размещения рекламы ООО «КРКА ФАРМА»

125212, г. Москва, Головинское шоссе, дом 5, корпус 1. Тел.: (495) 981-10-95, факс: (495) 981-10-91. e-mail: info.ru@krka.biz, www.krka.ru

KRKA



Ксарелто®: снижение риска смерти у пациентов с хронической ИБС*.¹

Зарегистрировано новое показание для пациентов с ИБС
и/или заболеваниями периферических артерий

По данным исследования COMPASS:

↓ 26% снижение риска сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда и инсульта*.¹

↓ 23% снижение риска смерти от всех причин у пациентов с хронической ИБС*.¹

↓ 44% снижение риска инсульта*.¹

Благоприятный профиль безопасности без статистически
значимого повышения частоты наиболее тяжелых кровотечений*.¹



Ацетилсалициловая
кислота
75–100 мг 1 раз/день

Ксарелто®
2,5 мг 2 раза/день



КСАРЕЛТО®. Международное непатентованное или группировочное наименование: ривароксабан. **Лекарственная форма:** таблетки покрытые пленочной оболочкой. 1 таблетка покрытая пленочной оболочкой содержит 2,50 мг ривароксабана микроинкапсулированного. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** Профилактика смерти вследствие сердечно-сосудистых причин, инфаркта миокарда и тромбоза стента у пациентов после острого коронарного синдрома (ОКС), протекавшего с повышением кардиоспецифических биомаркеров, в комбинированной терапии с ацетилсалициловой кислотой или с ацетилсалициловой кислотой и тиклопидином - клопидогрелем или тиклопидином. Профилактика инсульта, инфаркта миокарда и смерти вследствие сердечно-сосудистых причин, а также профилактика острой ишемии конечностей и общей смертности у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) или заболеванием периферических артерий (ЗПА) в комбинированной терапии с ацетилсалициловой кислотой. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** Повышенная чувствительность к ривароксабану или любому вспомогательному веществу, входящему в состав препарата; клинически значимые активные кровотечения (например, внутричерепное кровоизлияние, желудочно-кишечное кровотечение); заболевания печени, протекающие с коагулопатией, ведущей к клинически значимому риску кровотечения, в том числе цирроз печени и нарушения функции печени класса В и С по классификации Чайлд-Пью; беременность и период грудного вскармливания; детский и подростковый возраст до 18 лет (эффективность и безопасность для пациентов данной возрастной группы не установлены); тяжелая степень нарушения функции почек (КлКр <15 мл/мин) (клинические данные о применении ривароксабана у данной категории пациентов отсутствуют); лечение ОКС при помощи антиагрегантов у пациентов, перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку; сопутствующая терапия какими-либо другими антикоагулянтами, например, нефракционированным гепарином, низкомолекулярными гепаринами (эноксапарин, далтепарин и др.), производными гепарина (фондапаринук и др.), пероральными антикоагулянтами (варфарин, аликсабан, дабигатран и др.), кроме случаев перехода с или на ривароксабан или при применении нефракционированного гепарина в дозах, необходимых для обеспечения функционирования центрального венозного или артериального катетера; наследственная непереносимость лактозы или галактозы (например, врожденный дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция), поскольку в состав данного лекарственного препарата входит лактоза. **С ОСТОРОЖНОСТЬЮ:** При лечении пациентов с повышенным риском кровотечения (в том числе при врожденной или приобретенной склонности к кровотечениям, неконтролируемой тяжелой артериальной гипертензии, язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки в стадии обострения, недавно перенесенной острой язве желудка и 12-перстной кишки, сосудистой ретинопатии, недавно перенесенном внутричерепном или внутримозговом кровоизлиянии, при наличии известных аномалий сосудов спинного или головного мозга, после недавно перенесенной операции на головном, спинном мозге или глазах, при наличии бронхоэктазов или легочном кровоизлиянии в анамнезе). При лечении пациентов со средней степенью нарушения функции почек (КлКр 30–49 мл/мин), получающих одновременно препараты, повышающие концентрацию ривароксабана в плазме крови. При лечении пациентов с тяжелой степенью нарушения функции почек (КлКр 15–29 мл/мин).

У пациентов, получающих одновременно лекарственные препараты, влияющие на гемостаз, например, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), антиагреганты, другие антитромботические средства или селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норэпинефрина (СИОЗСН), Ривароксабан не рекомендуется к применению у пациентов, получающих системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы (например, кетоконазолом, итраконазолом, вориконазолом и позаконазолом) или ингибиторами протеазы ВИЧ (например, ритонавиром). Пациенты с тяжелой степенью нарушения функции почек (КлКр 30–15 мл/мин) или повышенным риском кровотечения и пациенты, получающие сопутствующее системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы или ингибиторами протеазы ВИЧ, после начала лечения должны находиться под пристальным контролем для своевременного обнаружения осложнений в форме кровотечения. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ:** Учитывая механизм действия, применение препарата Ксарелто® может быть связано с повышением риска скрытых или явных кровотечений из любых тканей и органов, которые могут привести к развитию постгеморрагической анемии. Риск развития кровотечения может увеличиваться у пациентов с тяжелой неконтролируемой артериальной гипертензией и/или при совместном применении с препаратами, влияющими на гемостаз. Признаки, симптомы и тяжесть (включая возможный летальный исход) будут варьировать в зависимости от источника и степени или выраженности кровотечения и/или анемии). Геморрагические осложнения могут проявляться в виде слабости, бледности, головокружения, головной боли или необычных отеков, одышки или шока, развитие которого нельзя объяснить другими причинами. В некоторых случаях, как следствие анемии, наблюдаются симптомы ишемии миокарда, такие, как боль в грудной клетке или стенокардия. Наиболее частыми НЛР у пациентов, применявших препарат, являлись кровотечения. Также часто отмечаются анемия (включая соответствующие лабораторные показатели), головокружение, головная боль, кровоизлияние в глаз (включая кровоизлияние в конъюнктиву), снижение артериального давления, гематома, носовое кровотечение, кровохарканье, кровоточивость десен, желудочно-кишечное кровотечение (включая ректальное кровотечение), боли в области желудочно-кишечного тракта и в животе, диспепсия, тошнота, запор², диарея, рвота³, кожный зуд (включая нечастые случаи генерализованного зуда), кожная сыпь, экзима, кожные и подкожные кровоизлияния, боль в конечностях⁴, кровотечение из урогенитального тракта (включая гематурию и меноррагию⁵), нарушение функции почек (включая повышение концентрации креатинина крови, повышение концентрации мочевины крови)⁶, лихорадка⁷, периферический отек, снижение общей мышечной силы и тонуса (включая слабость и атонию), повышение активности печеночных трансаминаз, кровотечение после медицинской манипуляции (включая послеоперационную анемию и кровотечение из раны), ушиб⁸.

¹ Наблюдались преимущественно после больших ортопедических операций на нижних конечностях.
² Наблюдались при лечении ИТЗ как очень частые у женщин в возрасте <55 лет.
Регистрационный номер: ЛП-002318. Актуальная версия инструкции от 30.01.2019. **Производитель:** Байер АГ, Германия. Отпускается по рецепту врача. Подробная информация содержится в инструкции по применению.

*По данным субанализа исследования COMPASS у пациентов со стабильным течением ИБС; в сравнении с монотерапией ацетилсалициловой кислотой. * Фатальные, внутричерепные, кровотечения в жизненно важные органы. ИБС - ишемическая болезнь сердца.

1. Connolly SJ, Ezekowitz JW, Bosch J, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable coronary artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2017; doi: 10.1016/S0140-6736(17)32458-3.