

ISSN 0022-9040

ISSN 2412-5660 (Moskva. Online)

ИЗДАЕТСЯ С 1961 ГОДА

КАРДИОЛОГИЯ

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ



KARDIOLOGIJA

3'2020

Том 60

МЕТАБОЛОМНЫЙ АНАЛИЗ
КАК ИДЕНТИФИКАЦИЯ
И КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ИЗМЕРЕНИЕ
МЕТАБОЛИТОВ В ОРГАНИЗМЕ
ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ
ДИАГНОСТИКИ СИНДРОМА LEOPARD
С КАРДИАЛЬНЫМИ ПРОЯВЛЕНИЯМИ
В ВИДЕ ГИПЕРТРОФИИ МИОКАРДА

ИЗБЫТОЧНОЕ КОЛИЧЕСТВО
ЭПИКАРДИАЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ ТКАНИ –
НЕЗАВИСИМЫЙ МАРКЕР ФАКТОРОВ
РИСКА ТЕЧЕНИЯ ИБС

ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ
КАРДИВАСКУЛЯРНЫМ СИФИЛИСОМ

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТА
С МНОЖЕСТВЕННОЙ ПАПИЛЛЯРНОЙ
ФИБРОЭЛАСТОМЫ

ВЫБОР МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ
ВЫРАЖЕННОГО АОРТАЛЬНОГО СТЕНОЗА
У БОЛЬНЫХ СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА

СОВРЕМЕННЫЕ СТРАТЕГИИ
КАРДИОРЕАБИЛИТАЦИИ ПОСЛЕ
ИНФАРКТА МИОКАРДА И ЧРЕСКОЖНОГО
КОРОНАРНОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА

МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ ТОМОГРАФИЯ
СЕРДЦА С КОНТРАСТИРОВАНИЕМ
ПРИ ИНТЕРВЕНЦИОННОМ ЛЕЧЕНИИ
ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

КАРДИОЛОГИЯ

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

KARDIOLOGIJA

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

3'2020

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)	Розенштраух 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)	Джусупов 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 18.03.2020. 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

Прогностическое значение толщины эпикардиальной жировой ткани у больных ишемической болезнью сердца, перенесших реваскуляризацию миокарда Полякова Е. А., Беркович О. А., Баранова Е. И.	4
Многофакторная прогностическая модель у пациентов с инфарктом миокарда в отдаленном периоде на основе современных биомаркеров Хамитова А. Ф., Лакман И. А., Ахметвалеев Р. Р., Тулбаев Э. А., Гареева Д. Ф., Загидуллин Ш. З., Загидуллин Н. Ш..	14
Профиль медикаментозной терапии у лиц с артериальной гипертензией старше 50 лет в городской российской популяции Малютина С. К., Маздорова Е. В., Шапкина М. Ю., Авдеева Е. М., Маслацов Н. А., Симонова Г. И., Бобак М., Никитин Ю. П., Рябиков А. Н..	21
Контроль частоты желудочковых сокращений при постоянной фибрилляции предсердий: кардиопротекция и тканевая гемодинамика Канорский С. Г., Полищук А. В.	30
Метаболомное профилирование больных с метаболическим синдромом Коробкова Е. О., Кожевникова М. В., Ильгисонис И. С., Шакарьянц Г. А., Апполонова С. А., Кухаренко А. В., Ларцова Е. В., Мальцева А. А., Хабарова Н. В., Беленков Ю. Н.	37
Клиническое значение различных методов оценки миокардиального фиброза при гипертрофической кардиомиопатии Зайцев В. В., Гурищев А. В., Митрофанова Л. Б., Рыжков А. В., Казакова Е. Е., Бадаев К. Д., Гордеев М. Л., Моисеева О. М.	44
Ремоделирование сердца у больных с тяжелой систолической дисфункцией, возникшей на фоне противоопухолевой терапии Емелина Е. И., Ибрагимова А. А., Ганиева И. И., Гендлин Г. Е., Никитин И. Г., Куулар А. А., Ситникова М. Ю.	51
Риски повторной госпитализации пациентов с ХСН при длительном наблюдении в специализированном центре лечения ХСН и в реальной клинической практике Виноградова Н. Г., Поляков Д. С., Фомин И. В.	59

ОБЗОРЫ

Лечение и вторичная профилактика венозных тромбоэмболических осложнений у онкологических больных Шакарьянц Г. А., Буданова Д. А., Лобастов К. В., Хабарова Н. В., Кириченко Ю. Ю., Беленков Ю. Н.	71
Неинвазивные показатели работы миокарда в оценке систолической функции левого желудочка Иванов С. И., Алёхин М. Н.	80

Инфаркт миокарда без признаков обструктивного атеросклероза коронарных артерий Шераишова А. В., Шилова А. С., Першина Е. С., Щекочихин Д. Ю., Гиляров М. Ю.	89
Первичная профилактика хронических неинфекционных заболеваний и ацетилсалициловая кислота: неоднозначность мнений Ларина В. Н., Гайдина Т. А., Мкртычев Д. С., Кузнецова В. А., Снежко З. В.	96
Катетерное лечение пациентов с фибрилляцией предсердий и воспалением миокарда Шелемехов А. Е., Баталов Р. Е., Роговская Ю. В., Гусакова А. М., Попов С. В.	102
Современные стратегии кардиореабилитации после инфаркта миокарда и чрескожного коронарного вмешательства Ларина В. Н., Ахматова Ф. Д., Аракелов С. Э., Мохов А. Е., Доронина И. М., Денисова Н. Н.	111
Магнитно-резонансная томография сердца с контрастированием при интервенционном лечении фибрилляции предсердий Апарина О. П., Миронов Н. Ю., Федорова Е. А., Дзаурова Х. М., Майков Е. Б., Стукалова О. В., Голицын С. П.	119
Лечение хронической сердечной недостаточности: возможен ли депрескрайбинг? Ткачева О. Н., Остроумова О. Д., Котовская Ю. В., Кочетков А. И., Переверзев А. П., Краснов Г. С. . . .	126

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Синдром LEOPARD Габрусенко С. А., Саидова М. А., Стукалова О. В., Дзаурова Х. М., Миладзе Н. В.	137
Случай кардиоваскулярного сифилиса Новиков Ю. А., Кравченко Е. Н., Филиппов С. О.	142
Папиллярная фиброэластома в практике врача кардиолога Валикулова Ф. Ю., Фомин И. В., Поляков Д. С., Анцыгина Л. Н., Мурадова Ф. Н., Козина М. Б.	145
Отрицательный результат нагрузочного теста у больного с трехсосудистым поражением коронарных артерий Чушкин М. И., Мандрыкин С. Ю., Янус В. М., Анохин Н. В., Попова А. А., Стручков П. В.	149
Опыт применения тафамидиса у пациентки с транстиретиновым амилоидозом Насонова С. Н., Жиров И. В., Магомедов М. М., Саидова М. А., Осмоловская Ю. Ф., Терещенко С. Н.	155

НЕКРОЛОГ

Памяти академика Федора Ивановича Комарова (26.08.1920–25.01.2020)	154
---	-----

Полякова Е. А.¹, Беркович О. А.¹, Баранова Е. И.²

¹ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ТОЛЩИНЫ ЭПИКАРДИАЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ ТКАНИ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА, ПЕРЕНЕСШИХ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИЮ МИОКАРДА

<i>Цель</i>	Изучение роли эпикардиальной жировой ткани (ЭЖТ) в определении риска неблагоприятного течения ишемической болезни сердца (ИБС) у пациентов, перенесших реваскуляризацию миокарда.
<i>Материал и методы</i>	В исследование включены 217 человек: 182 пациента с ИБС и 35 обследованных лиц без ИБС. Чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) проведено 104 пациентам, коронарное шунтирование (КШ) – 78. Выполнены эхокардиография (ЭхоКГ) и компьютерная томография сердца.
<i>Результаты</i>	Выявлено, что у больных ИБС объем и толщина ЭЖТ больше, чем у обследованных без ИБС. Комбинированная конечная точка (ККТ) после ЧКВ достигалась чаще, чем после КШ. У больных ИБС при толщине ЭЖТ от 8,5 до 10,2 мм, измеренной в предсердно-желудочковой борозде методом ЭхоКГ, риск наступления ККТ после реваскуляризации миокарда в 4,3 раза выше, чем при большей или меньшей толщине ЭЖТ, независимо от способа реваскуляризации.
<i>Заключение</i>	Толщина ЭЖТ от 8,5 до 10,2 мм в предсердно-желудочковой борозде, оцененная методом ЭхоКГ, ассоциирована с риском неблагоприятного течения ИБС у пациентов, перенесших реваскуляризацию миокарда.
<i>Ключевые слова</i>	Атеросклероз; ишемическая болезнь сердца; эпикардиальная жировая ткань; реваскуляризация миокарда
<i>Для цитирования</i>	Polyakova E. A., Berkovich O. A., Baranova E. I. Prognostic Value of Epicardial fat Thickness in Coronary Heart Disease Patients After Myocardial Revascularization. <i>Kardiologiia</i> . 2020;60(3):4–13. [Russian: Полякова Е. А., Беркович О. А., Баранова Е. И. Прогностическое значение толщины эпикардиальной жировой ткани у больных ишемической болезнью сердца, перенесших реваскуляризацию миокарда. <i>Кардиология</i> . 2020;60(3):4–13.]
<i>Автор для переписки</i>	Полякова Екатерина Анатольевна. E-mail: polyakova_ea@yahoo.com

В Российской Федерации в последнее десятилетие отмечается увеличение числа пациентов, страдающих ишемической болезнью сердца (ИБС) [1], которая составляет более 40% в структуре смертности населения экономически развитых стран [2]. Риску развития ИБС в большей степени подвержены лица с абдоминальным ожирением, сочетающимся с гипергликемией, дислипидемией и артериальной гипертензией (АГ) [3]. Вместе с тем существующие модели прогнозирования риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) не являются оптимальными [4]. В связи с этим использование новых маркеров риска развития ССЗ позволит более точно определить вероятность возникновения, тяжелого течения ИБС и осложнений этого заболевания. Одним из таких независимых факторов риска может стать избыточное количество эпикардиальной жировой ткани (ЭЖТ) [5].

ЭЖТ представляет собой депозит висцерального жира, который прилежит непосредственно к миокарду, так как не отделен от него фасцией и располагается между миокардом и висцеральным листком перикарда. Кровоснабжение ЭЖТ осуществляется ветвями коронар-

ных артерий (КА) [6]. Избыточная ЭЖТ откладывается преимущественно по ходу КА, поэтому адипокины и провоспалительные цитокины через паракринный и вазокринный механизмы секретируются непосредственно в КА, провоцируя тем самым развитие атеросклероза [7–9]. Выраженный атеросклероз КА ассоциирован с увеличением ЭЖТ [8–11]. E. Dozio и соавт. (2012) показали, что ЭЖТ у больных ИБС с тяжелым атеросклерозом коронарного русла, перенесших коронарное шунтирование (КШ), может быть потенциальным источником провоспалительного интерлейкина-18 (IL-18) [12].

J. S. Park и соавт. (2016) выявили связь между толщиной слоя ЭЖТ (по данным эхокардиографии – ЭхоКГ) и повышением частоты неблагоприятных клинических исходов у пациентов с инфарктом миокарда (ИМ) с подъемом сегмента ST на электрокардиограмме, перенесших успешное чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ). Недостатком этого исследования является оценка ЭЖТ ультразвуковым методом только в конце диастолы, что занижает толщину слоя ЭЖТ [13]. Наблюдений, в которых бы проводился анализ исходов различ-

ных способов реваскуляризации миокарда в зависимости от толщины слоя ЭЖТ, не проводилось.

Многие исследования роли ЭЖТ в развитии субклинического и клинически значимого атеросклероза КА являются одномоментными («поперечными») [8, 11, 12]. Поэтому существует необходимость проведения когортных проспективных исследований по определению количества ЭЖТ как самостоятельного фактора риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у больных ИБС.

Цель исследования: изучение роли ЭЖТ в определении риска неблагоприятного течения ИБС у пациентов, перенесших реваскуляризацию миокарда.

Материал и методы

Работа одобрена локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» МЗ РФ, все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование соответствует положениям Хельсинкской декларации.

Проведено когортное проспективное исследование, в рамках которого выполнена оценка прогностического значения толщины слоя ЭЖТ как предиктора неблагоприятного исхода ИБС после операций ЧКВ и КШ. Период наблюдения пациентов после реваскуляризации миокарда составил от 1 до 54 мес (в среднем 41 мес).

В исследование были включены 217 человек, из которых у 182 была диагностирована клинически значимая ИБС, потребовавшая реваскуляризации миокарда. ЧКВ (ангиопластика со стентированием) проведено 104 пациентам, медиана возраста этих больных составила 62 [57; 69] года. КШ выполнено 78 пациентам, медиана возраста больных составила 66 [58; 69,5] лет. Не имели ИБС 35 пациентов, медиана возраста составила 54 [51; 64] года, проходившие обследование сердечно-сосудистой системы по иным причинам, не связанным с ИБС.

Диагноз ИБС был установлен клинически, подтвержден тестами с физической нагрузкой и результатами коронарографии (КГ) в соответствии с Российскими клиническими рекомендациями и рекомендациями по реваскуляризации миокарда Европейского общества кардиологов (ESC) и Европейской ассоциации кардиоторакальных хирургов (EACTS) с участием Европейской ассоциации по чрескожным сердечно-сосудистым вмешательствам (EAPCI) [14–16].

Критерием включения больных ИБС в исследование было наличие значимого поражения одной КА и более, которое характеризовалось степенью стеноза более 60% для ствола левой КА и более 70% – для других КА. Пациенты с ИБС имели гемодинамически значимые стенозы КА, по данным КГ, требующие реваскуляризации миокарда (ангиопластика со стентированием или КШ) [14–16].

Критерии отказа от включения были следующими: семейная гиперхолестеринемия, вторичный характер ожирения и АГ, инсульт в анамнезе, хроническая обструктивная болезнь легких, злокачественное новообразование в анамнезе, хроническая болезнь почек, тяжелая патология печени, системное заболевание соединительной ткани, острая ревматическая лихорадка, инфекционный эндокардит, гипотиреоз, гипертиреоз, органические заболевания головного мозга, алкоголизм, наркомания.

Количество ЭЖТ оценивали с помощью двух визуализирующих методов диагностики – ЭхоКГ и компьютерной томографии (КТ) сердца.

ЭхоКГ была выполнена всем пациентам на ультразвуковом сканере экспертного класса VIVID 7 Dimension («GE», США). Основные показатели регистрировали фазированным матричным секторным датчиком M4S. Толщину слоя ЭЖТ оценивали в миллиметрах по среднему значению, полученному в трех сердечных циклах, проводя измерения в конце систолы в трех точках: над верхушкой сердца, над свободной стенкой правого желудочка (ПЖ) и в предсердно-желудочковой борозде (ПЖБ) [17, 18].

КТ сердца без введения контраста выполнена на компьютерном томографе Optima CT660. КТ выполняли в момент задержки дыхания на участке от бифуркации трахеи до диафрагмы, в краниокаудальном направлении. Верхней границей сердца был отмечен срез, соответствующий месту среза легочной артерии. Анатомическим ориентиром нижней границы сердца, как правило, выбирали последний срез миокарда или самый последний срез с участком задней нисходящей артерии. Изображения создавали посредством спирального КТ-сканирования с ретроспективной синхронизацией электрокардиограммы. Поскольку ЭЖТ является сжимаемой структурой, то для построения изображения использовали срезы, полученные в конце систолы, что позволило избежать искусственного уменьшения толщины слоя эпикардального жира в момент диастолы за счет его компрессии тканью миокарда [18, 19].

При анализе данных КТ сердца слой ЭЖТ измеряли в миллиметрах в трех точках: над верхушкой сердца, над свободной стенкой ПЖ и в ПЖБ, а также оценивали объем эпикардального жира. Наиболее валидный показатель, отражающий количество эпикардального жира, – объем ЭЖТ, измеренный при КТ сердца в кубических миллиметрах, – именно с ним в нашей работе сравнивались значения остальных показателей, характеризующих ЭЖТ по данным как КТ, так и ЭхоКГ. Трудности оценки эпикардального жира методом КТ были связаны с высокой стоимостью и ограниченными показаниями к исследованию, поэтому число наблюдений, в которых использовался данный метод измерения количества ЭЖТ, составило 76 исследований (41 – у больных ИБС и 35 – без ИБС).

В исследовании проводили оценку частоты неблагоприятных исходов после хирургического лечения ИБС. Исходом считали комбинированную конечную точку (ККТ), которая включала следующие неблагоприятные события: смерть от неустановленных причин; фатальные и нефатальные ССО (смерть от ССЗ, острый коронарный синдром – ОКС, нефатальный ИМ, нефатальный инсульт, транзиторная ишемическая атака); проведение реваскуляризации любого сосудистого бассейна (каротидная эндактерэктомия, реваскуляризация артерий нижних конечностей); проведение больным по показаниям повторной экстренной реваскуляризации миокарда (КШ или ЧКВ); возобновление симптомов стенокардии; госпитализация по поводу ухудшения течения хронической сердечной недостаточности (ХСН). В отсутствие какого-либо из интересующих исходов время наблюдения определялось датой последнего контакта с пациентом.

Статистический анализ данных проводили с использованием пакета программ SPSS, версия 17.0 («SPSS Inc.», США). Для количественных показателей проверку вида распределения выполняли путем построения гистограмм распределения, с помощью критериев Шапиро–Уилка и Колмогорова–Смирнова. Так как большинство количественных переменных в исследовании имело распределение, отличное от нормального, при их описании использовали медиану и квартили – Ме [Q₁; Q₃] [20]. Для анализа данных с параметрическим распределением проводили Z-тест с расчетом z-критерия. Сравнение количественных переменных осуществляли с помощью непараметрических критериев Манна–Уитни и Краскела–Уоллиса [21]. Для сравнения качественных переменных использовали критерий хи-квадрат Пирсона [22]. Корреляцию между показателями ЭЖТ и другими изучаемыми параметрами выявляли с помощью коэффициента корреляции Спирмена (ρ) [23]. Для оценки влияния факторов, изучаемых в исследовании, на риск развития коронарных ос-

ложных и неблагоприятных исходов были использованы метод анализа наступления событий (анализ дожития, метод Каплана–Мейера) и многофакторный регрессионный анализ Кокса, который позволил учесть влияние факторов на риск наступления исхода. При использовании метода Каплана–Мейера сравнение кривых функций дожития проводили с помощью трех критериев – логрангового, Бреслоу и Tarone–Ware. При выполнении регрессионного анализа Кокса рассчитывали относительный риск (ОР) развития исхода и его 95% доверительный интервал (ДИ); значение ОР использовали для количественной оценки влияния изучаемых факторов на исход с учетом времени наблюдения. При оценке регрессионных моделей использовали коэффициент детерминации R². Регрессионный анализ Кокса проводили в форме одно- и многофакторного анализа, все независимые переменные включали в модель методом форсированного ввода [24, 25]. Различия считали статистически значимыми при p<0,05.

Результаты

Характеристика пациентов исследуемой выборки по возрасту и полу представлена в табл. 1.

Число пациентов с ИБС, у которых объем ЭЖТ измерялся по данным КТ сердца, было ограниченным, так как регулярное выполнение КТ грудной клетки для оценки объема ЭЖТ у данной категории не проводится. В связи с этим был выполнен поиск показателей ЭхоКГ, которые могли бы быть использованы в качестве замены показателей КТ и имели бы в отношении ЭЖТ диагностическую ценность, сходную с объемом ЭЖТ по данным КТ сердца.

При анализе параметров ЭЖТ, оцененной с помощью КТ сердца, у пациентов с ИБС медиана объема эпикардального жира составила 167,0 см³ [128,9; 207,1], а у пациентов без ИБС – 89,1 см³ [62,7; 102,7]; p<0,001. Таким образом, у пациентов с ИБС объем ЭЖТ по данным КТ был значительно больше, чем у пациентов без ИБС (табл. 2).

Таблица 1. Возраст и пол больных ИБС и обследованных лиц без ИБС

Показатель	Вся выборка (n=217)	Пациенты с ИБС (n=182)	Пациенты без ИБС (n=35)	Значение критерия	P
Возраст, годы Ме [Q ₁ ; Q ₃]	58,5 [51,9; 66,0]	63,0 [57,0; 69,0]	54,0 [51,0; 64,0]	z=10,64	0,021
Пол, n (%)	Мужчины	156 (71,8)	132 (72,5)	χ ² =71,367	<0,001
	Женщины	61 (28,2)	50 (27,5)		
			11 (31,4)		

Таблица 2. Результаты корреляционного анализа связи объема эпикардальной жировой ткани по данным компьютерной томографии сердца и возраста пациентов

Показатель	n	ρ	P
Без учета пола и наличия ИБС	76	0,482	<0,001
С учетом пола	Мужчины	52	0,376
	Женщины	24	0,579
С учетом наличия ИБС	Пациенты с ИБС	41	0,697
	Пациенты без ИБС	35	0,340

Из представленных данных следует, что объем ЭЖТ по данным КТ статистически значимо связан с возрастом пациентов, в том числе в подгруппах пациентов с ИБС и без ИБС, а также в подгруппах мужчин и женщин (см. табл. 2). Результаты множественного линейного регрессионного анализа показали, что у больных ИБС увеличение возраста на 1 год ассоциировалось с увеличением объема ЭЖТ на 1,4 см³ (95% ДИ от 1,0 до 1,9). У обследованных лиц без ИБС такой закономерности не выявлено. Многофакторная модель была статистически значимой, объясняла 74% вариабельности объема ЭЖТ ($R^2=0,743$). Кроме того, по результатам множественного линейного регрессионного анализа было выявлено, что у пациентов с ИБС объем ЭЖТ в среднем на 56,7 см³ (95% ДИ от 46,6 до 66,8) больше, чем у пациентов без коронарной патологии.

У больных ИБС и обследованных лиц без ИБС проведено сравнение толщины ЭЖТ, измеренной в трех различных анатомических точках (табл. 3).

Толщина слоя ЭЖТ у больных ИБС больше, чем у обследованных без атеросклеротического поражения КА, по данным как КТ сердца ($p<0,01$), так и ЭхоКГ ($p<0,001$), измеренной в ПЖБ. При измерении в других точках зна-

чимые различия выявлены при оценке толщины слоя ЭЖТ над свободной стенкой ПЖ методом ЭхоКГ ($p<0,05$) с преобладанием толщины у больных ИБС.

При использовании метода ЭхоКГ толщина слоя ЭЖТ во всех трех точках измерения оказалась статистически значимо меньше, чем по данным КТ, независимо от наличия или отсутствия ИБС.

При проведении корреляционного анализа была выявлена наиболее сильная связь между объемом ЭЖТ по данным КТ с толщиной слоя ЭЖТ в ПЖБ, измеренной с помощью ЭхоКГ ($\rho=0,631$; $p<0,001$). Кроме того, статистически значимой, но менее сильной оказалась связь между объемом ЭЖТ по данным КТ и данными измерения толщины слоя ЭЖТ при ЭхоКГ: над свободной стенкой ПЖ ($\rho=0,602$; $p=0,008$) с наименьшей силой связи для толщины слоя ЭЖТ над верхушкой сердца ($\rho=0,332$; $p<0,042$).

Таким образом, среди изучаемых показателей толщины слоя ЭЖТ в ПЖБ может рассматриваться как наиболее сильно коррелирующая с результатами определения объема ЭЖТ методом КТ сердца. Исходя из этого данный показатель рассмотрен нами как наиболее соответствующий объему ЭЖТ (по данным КТ сердца). При дальнейшем

Таблица 3. Толщина слоя эпикардиальной жировой ткани по данным компьютерной томографии и эхокардиографии в группах наблюдения

Наличие ИБС	Толщина слоя ЭЖТ	Метод измерения	Me [Q_1 ; Q_3]	z	P
Пациенты с ИБС (n=41)	Над верхушкой сердца	КТ	6,0 [5,0; 7,0]	-4,553	<0,001
		ЭхоКГ	2,9 [2,0; 3,6]		
	Над ПЖ	КТ	6,0 [5,0; 7,0]	-2,511	0,01
		ЭхоКГ	4,9 [3,8; 6,5]		
	Над ПЖБ	КТ	12,0 [9,0; 15,0]	-4,586	<0,001
		ЭхоКГ	7,6 [5,5; 9,7]		
Пациенты без ИБС (n=35)	Над верхушкой сердца	КТ	6,3 [5,0; 7,0]	-3,850	<0,001
		ЭхоКГ	2,0 [1,5; 2,9]		
	Над ПЖ	КТ	6,0 [5,0; 6,5]	-3,605	<0,001
		ЭхоКГ	2,6 [1,9; 3,0]		
	Над ПЖБ	КТ	9,5 [7,3; 13,4]	-3,473	0,001
		ЭхоКГ	3,5 [2,1; 4,0]		

Me [Q_1 ; Q_3] – медиана и межквартильный интервал; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ЭЖТ – эпикардиальная жировая ткань; КТ – компьютерная томография; ЭхоКГ – эхокардиография; ПЖ – правый желудочек; ПЖБ – предсердно-желудочковая борозда.

Таблица 4. Структура комбинированной конечной точки

Конечная точка, n (%)	Всего (n=53)	КШ (n=13)	ЧКВ (n=40)
Случаи смерти от неустановленных причин	2 (3,7)	2 (15,3)	0 (0,0)
Смерть от ССЗ	7 (13,2)	6 (46,2)	1 (2,5)
Нефатальный ИМ	3 (5,7)	0	3 (7,5)
ОКС	8 (15,1)	1 (7,7)	7 (17,5)
Возобновление симптомов стенокардии	19 (35,8)	1 (7,7)	18 (45)
Госпитализация по поводу ухудшения течения ХСН	3 (5,7)	0	3 (7,5)
Нефатальный инсульт	1 (1,9)	0	1 (2,5)
Повторная экстренная реваскуляризация миокарда	10 (18,9)	3 (23,1)	7 (17,5)

КШ – коронарное шунтирование; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; ИМ – инфаркт миокарда; ОКС – острый коронарный синдром; ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

Таблица 5. Исходные клинические, ангиографические и эхокардиографические показатели больных в зависимости от способа лечения ИБС

Показатель		Все больные ИБС n=182		Способ лечения	Значение критерия	p
		КШ (n=78)	ЧКВ (n=104)			
Пол, n (%)	Мужчины	132 (72,5)	59 (75,6)	73 (70,2)	$\chi^2=0,797$	0,372
	Женщины	50 (27,5)	19 (24,4)	31 (29,8)	$\chi^2=0,651$	0,163
Возраст, годы Me [Q ₁ ; Q ₃]		63,0 [57,0; 69,0]	66,0 [58,0; 69,5]	62,0 [57,0; 69,0]	z= −0,550	0,582
Отягощенная наследственность по ССЗ, n (%)		58 (33,1)	19 (24,4)	39 (37,3)	$\chi^2=3,978$	0,056
ГБ, n (%)		166 (91,5)	71 (91,0)	95 (91,7)	$\chi^2=0,032$	0,857
ХСН						
I ФК, n (%)		13 (7,2)	4 (5,1)	9 (8,7)	$\chi^2=1,958$	0,096
II ФК, n (%)		132 (71,9)	60 (76,9)	72 (69,4)	$\chi^2=3,758$	0,059
III ФК, n (%)		21 (10,6)	12 (16,7)	9 (8,7)	$\chi^2=14,256$	0,007
IV ФК, n (%)		2 (1,4)	0 (0,0)	2 (1,9)	$\chi^2=10,256$	0,001
СД 2-го типа, n (%)		43 (23,0)	20 (25,6)	23 (21,7)	$\chi^2=0,468$	0,494
Курение на момент включения, n (%)		89 (49,4)	37 (47,4)	52 (50,3)	$\chi^2=0,173$	0,677
Терапия бета-адреноблокаторами, n (%)		169 (91,1)	76 (95,9)	93 (88,7)	$\chi^2=3,093$	0,079
Терапия ингибиторами АПФ, n (%)		93 (51,2)	33 (41,7)	60 (57,8)	$\chi^2=11,469$	0,001
Терапия сартанами, n (%)		41 (22,5)	13 (16,4)	28 (27,4)	$\chi^2=3,228$	0,072
Терапия антагонистами кальция, n (%)		55 (30,9)	22 (28,2)	33 (32,2)	$\chi^2=0,362$	0,547
Терапия статинами, n (%)		160 (87,9)	59 (75,3)	101 (96,7)	$\chi^2=24,734$	< 0,001
Терапия антиагрегантами						
Отсутствует, n (%)		18 (9,9)	13 (16,9)	5 (4,8)	$\chi^2=8,217$	0,032
Ацетилсалициловая кислота, n (%)		105 (57,7)	51 (65,7)	54 (52,0)	$\chi^2=4,072$	0,069
Клопидогрел, n (%)		46 (25,3)	10 (13,3)	36 (34,6)	$\chi^2=8,195$	0,009
Тикагрелор, n (%)		12 (6,5)	3 (4,1)	9 (8,7)	$\chi^2=7,044$	0,058
Данные коронарной ангиографии: количество пораженных артерий						
1, n (%)		41 (22,5)	8 (10,3)	33 (32,2)	$\chi^2=15,560$	< 0,001
2, n (%)		46 (25,1)	19 (24,4)	27 (25,5)	$\chi^2=0,668$	0,794
3, n (%)		45 (23,8)	23 (29,5)	22 (21,2)	$\chi^2=0,181$	0,194
4 и более, n (%)		48 (26,4)	28 (35,9)	22 (21,2)	$\chi^2=8,261$	0,004
Данные эхокардиографии						
Зоны нарушения локальной сократимости						
• Гипокинезия		27 (14,8)	9 (12,1)	18 (17,0)	$\chi^2=4,334$	0,195
• Акинезия		31 (17,0)	12 (15,1)	19 (18,1)	$\chi^2=1,740$	0,356
• Гипо- и акинезия		26 (14,2)	12 (15,1)	14 (13,2)	$\chi^2=3,704$	0,215
ФВ ЛЖ, %, Me [Q ₁ ; Q ₃]		65,0 [60,0; 68,0]	61,0 [58,0; 65,3]	59,0 [45,0; 67,0]	z= −2,476	0,129
Данные объективного обследования						
АДс, мм рт. ст., Me [Q ₁ ; Q ₃]		130 [120; 145]	130 [120; 140]	130 [120; 145]	z= −0,522	0,602
АДд, мм рт. ст., Me [Q ₁ ; Q ₃]		80 [78; 90]	80 [80; 85]	80 [70; 90]	z= −1,473	0,141
Пульс, уд/мин, Me [Q ₁ ; Q ₃]		71 [64; 78]	70 [61; 77]	66 [60; 74]	z= −1,397	0,163
ОТ, см, Me [Q ₁ ; Q ₃]		99,0 [91,7; 109,0]	96,5 [91,0; 105,0]	98,0 [92,0; 108,0]	z= −2,710	0,227
ИМТ, кг/м², Me [Q ₁ ; Q ₃]		30,5 [27,2; 33,9]	27,8 [25,8; 31,3]	28,4 [25,7; 32,0]	z= −0,783	0,434
Биохимические показатели крови						
Общий холестерин, ммоль/л, Me [Q ₁ ; Q ₃]		5,24 [4,45; 6,10]	4,69 [3,89; 5,73]	4,30 [3,77; 4,90]	z= −2,343	0,019
ХС ЛНП, ммоль/л, Me [Q ₁ ; Q ₃]		3,25 [2,41; 4,27]	2,29 [1,66; 3,34]	2,30 [1,84; 3,03]	z= −1,120	0,263
ХС ЛВП, ммоль/л, Me [Q ₁ ; Q ₃]		1,22 [1,02; 1,47]	1,23 [1,13; 1,49]	1,23 [1,12; 1,47]	z= −1,327	0,185
Триглицериды, ммоль/л, Me [Q ₁ ; Q ₃]		1,60 [1,20; 2,21]	1,43 [1,06; 2,19]	1,60 [1,32; 2,14]	z= −0,359	0,719
Глюкоза, ммоль/л, Me [Q ₁ ; Q ₃]		5,5 [5,1; 6,0]	5,6 [5,2; 6,5]	5,8 [5,4; 6,8]	z= −2,429	0,065
С-реактивный белок, мг/л, Me [Q ₁ ; Q ₃]		3,24 [2,51; 4,64]	3,0 [2,11; 4,23]	3,2 [2,41; 4,63]	z= −1,945	0,341

n – число наблюдений; z – критерий параметрических переменных; χ^2 – критерий Пирсона; ИБС – ишемическая болезнь сердца; КШ – коронарное шунтирование; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; ГБ – гипертоническая болезнь; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ФК – функциональный класс; СД – сахарный диабет; АПФ – ангиотензинпревращающий фермент; АДс – систолическое артериальное давление; АДд – диастолическое артериальное давление; ОТ – окружность талии; ИМТ – индекс массы тела; ЭхоКГ – эхокардиография; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ХС ЛНП – холестерин липопротеинов низкой плотности; ХС ЛВП – холестерин липопротеинов высокой плотности.

Таблица 6. Толщина ЭЖТ и частота наступления ККТ

Показатель	КШ (n=78)	ЧКВ (n=104)	Значение критерия	p
Толщина ЭЖТ в ПЖБ, Эхо-КГ, мм, Ме [Q ₁ ; Q ₃]	8,4 [5,7; 9,7]	8,5 [5,9; 10,3]	$z = -1,121$	0,262
Наступление ККТ, n [%]	13 [16,7]	40 [38,5]	$\chi^2 = 10,258$	0,001

n – число наблюдений; z – критерий параметрических переменных; χ^2 – критерий Пирсона; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; ЭЖТ – эпикардиальная жировая ткань; ПЖБ – предсердно-желудочковая борозда; ЭхоКГ – эхокардиография; ККТ – комбинированная конечная точка.

анализе данных был использован показатель толщины слоя ЭЖТ над ПЖБ, оцененный по данным ЭхоКГ.

Частота неблагоприятных исходов после хирургического лечения ИБС представлена в табл. 4.

Клинические, ангиографические и эхокардиографические характеристики больных ИБС в зависимости от способа реваскуляризации миокарда на момент включения в исследование представлены в табл. 5.

По основным клинико-лабораторным и инструментальным показателям группы больных ИБС, перенесших КШ и ЧКВ со стентированием, были сопоставимы. Однако у пациентов из группы КШ чаще наблюдались проявления ХСН III и IV функционального класса, эти больные реже получали терапию ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента и статинами, а также имели более высокий уровень общего холестерина, чем пациенты из группы ЧКВ. По данным КГ, однососудистое поражение чаще встречалось в группе пациентов с ЧКВ.

После проведения реваскуляризации миокарда одним из двух способов длительность наблюдения пациентов в проспективном исследовании составила от 1 до 54 мес, в среднем – 41 мес. Толщина слоя ЭЖТ в предсердно-же-

лудочковой борозде и частота наступления ККТ представлены в табл. 6.

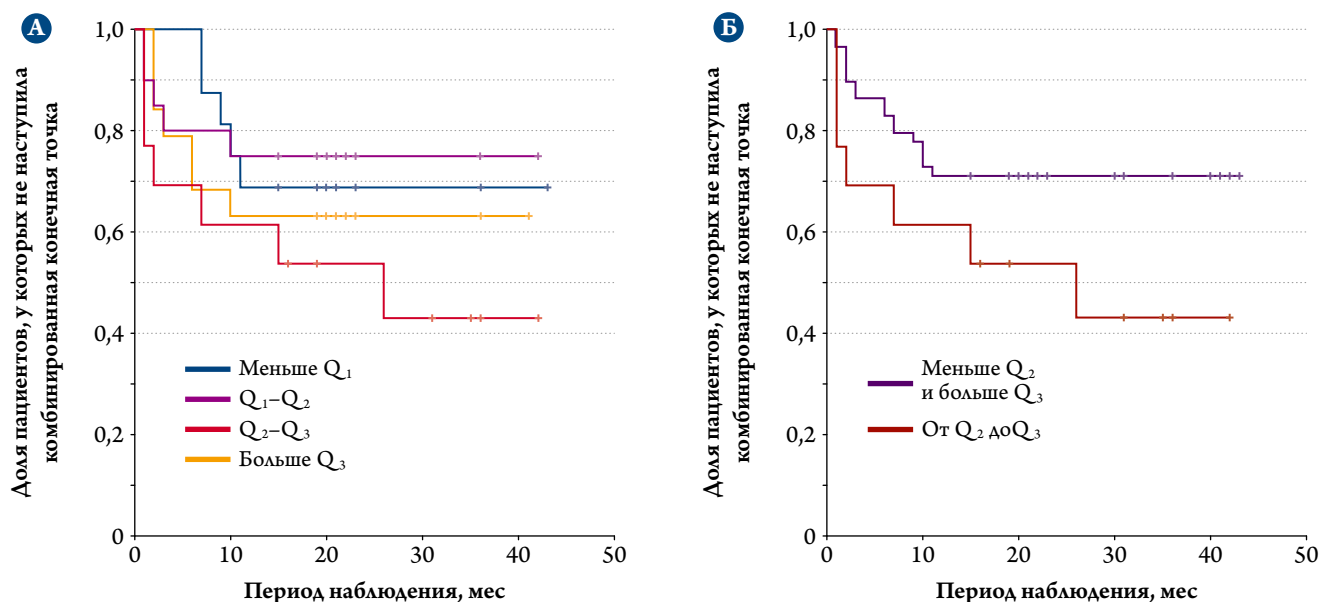
При рассмотрении когорты больных ИБС доля тех пациентов, у которых было зарегистрировано наступление ККТ, была статистически значимо связана с вариантом реваскуляризации миокарда и преобладало среди больных, перенесших ЧКВ со стентированием. Для оценки прогностической роли количества ЭЖТ в отношении неблагоприятных исходов после хирургического лечения ИБС был использован показатель толщины слоя ЭЖТ в ПЖБ по данным ЭхоКГ, как наиболее сильно коррелирующий с объемом ЭЖТ по данным КТ сердца.

Для того чтобы выделить прогностически значимые градации данного показателя ЭЖТ, он был ранжирован по квартилям (в расчет включались значения показателя только у пациентов с ИБС):

- Менее Q₁: <5,79 мм
- Q₁–Q₂: 5,79–8,45 мм
- Q₂–Q₃: 8,46–10,20 мм
- Больше Q₃ >10,20 мм

Предварительный анализ наступления ККТ проводили с помощью метода Каплана–Мейера с ранжиро-

Рисунок 1. Кривые Каплана–Мейера – кривые дожития до наступления комбинированной конечной точки с учетом ранжирования толщины слоя эпикардиальной жировой ткани в предсердно-желудочковой борозде (по данным эхокардиографии) по квартилям (А) и на 2 градации по квартилям (Б)



ванием толщины слоя ЭЖТ в ПЖБ по данным ЭхоКГ по квартилям.

Кривая функции дожития до наступления ККТ у больных ИБС, у которых показатель количества ЭЖТ соответствовал значениям от 2-го до 3-го квартиля, расположена существенно ниже по сравнению с кривыми у пациентов с другими значениями толщины слоя ЭЖТ, т.е. демонстрирует неблагоприятный исход заболевания после реваскуляризации миокарда именно в этой подгруппе больных (рис. 1, А). Поэтому при дальнейшем анализе данных у всех пациентов с ИБС значения толщины ЭЖТ меньше 2-го квартиля и больше 3-го квартиля были объединены с отдельным выделением градаций от 2-го до 3-го квартиля (рис. 1, Б).

Результаты сравнения кривых дожития Каплана–Мейера до наступления ККТ для разных градаций показателя ЭЖТ представлены в табл. 7.

Разделение рассматриваемого показателя количества ЭЖТ на 2 градации с выделением градаций от 2-го до 3-го квартиля привело к тому, что различия между кривыми функции дожития до наступления ККТ оказались близки к статистически значимым, что позволило предположить неблагоприятную прогностическую роль такого количества ЭЖТ, которое можно расценивать как «выше среднего», но не близкое к максимально возможным значениям в данной группе обследованных с ИБС.

Для проверки данной гипотезы проведен многофакторный анализ Кокса, в котором в качестве зависимой переменной использовали ККТ, а переменной-предиктором являлось значение показателя ЭЖТ от 2-го до 3-го квартиля в рассматриваемой популяции пациентов с ИБС. В результате многофакторного анализа было выявлено прогностическое значение толщины слоя ЭЖТ от 8,5 до 10,2 мм в ПЖБ, оцененное методом ЭхоКГ, как предиктора неблагоприятного исхода ИБС после операций ЧКВ и КШ. Таким образом, при толщине слоя ЭЖТ от 8,5 до 10,2 мм риск наступления ККТ повышался в 4,3 раза (95% ДИ от 1,2 до 15,3; $p=0,023$) по сравнению со значениями показателя ЭЖТ ниже и выше указанных пределов.

Таблица 7. Результаты сравнения кривых дожития Каплана–Мейера до наступления комбинированной конечной точки для различных градаций показателя эпикардиальной жировой ткани

Число сравниваемых кривых	Критерий сравнения	χ^2	p
4 градации	Логранговый	3,533	0,316
	Бреслоу	3,115	0,374
	Tarone–Ware	3,211	0,360
2 градации	Логранговый	3,057	0,050
	Бреслоу	2,703	0,100
	Tarone–Ware	2,776	0,096

Обсуждение

Известно, что объем ЭЖТ коррелирует с количеством интраабдоминального жира и взаимосвязан с факторами риска развития ССО, такими как АГ, атерогенная дислипидемия, инсулинорезистентность, гиперлептинемия, повышение уровней С-реактивного белка и фибриногена [5, 6, 8, 10, 15]. Результаты более ранних исследований показали, что количество ЭЖТ у больных ИБС и метаболическим синдромом также увеличивается с возрастом. Среди возможных причин увеличения количества висцерального жира в процессе старения, кроме снижения физической активности, обсуждаются такие причины, как снижение синтеза половых стероидов, изменение выработки кортизола, снижение уровня эндоканнабиноидов, снижение чувствительности периферических тканей к инсулину [12, 26]. По результатам нашей работы у больных ИБС было определено значение объема ЭЖТ, на которое с каждым годом происходит увеличение ЭЖТ – 1,4 см³. Данные согласуются с результатами исследования аутопсий сердца о наличии связи между увеличением количества ЭЖТ и возраста больных, но независимо от причин смерти [27].

При обследовании пациентов в клинике истинное количество ЭЖТ отражается в ее объеме, измеренном высокочувствительными визуализирующими методами исследования (КТ или магнитно-резонансная томография) [7]. Тем не менее эти точные методы диагностики являются дорогостоящими и не могут быть использованы в повседневной практике врача при оценке эпикардиального ожирения. По нашим данным, среди показателей ЭЖТ, оцененных методом ЭхоКГ, ее толщина в ПЖБ наиболее сильно коррелировала с объемом ЭЖТ по данным КТ сердца и была использована нами при анализе данных. Уменьшение силы корреляции между толщиной слоя ЭЖТ и объемом прослеживалось по мере отдаления точки измерения от основания к верхушке сердца. Полученные нами данные согласуются с более ранними работами, показавшими наибольшую толщину слоя ЭЖТ у основания сердца с ее уменьшением по направлению к верхушке [27].

Проатерогенный эффект ЭЖТ, описанный в литературе, ассоциирован с развитием субклинического атеросклероза сонных артерий [28] и, вероятно, обуславливает повышенный риск развития и прогрессирования ИБС [19, 29]. Поэтому большое клиническое значение имеет оценка роли ЭЖТ в патогенезе клинических проявлений и осложнений ИБС: внезапной сердечной смерти, ОКС, возобновления клинических проявлений стенокардии напряжения или повышения функционального класса стенокардии напряжения после реваскуляризации миокарда, развития ХСН, тромбоза шунта, тромбоза стента, рестеноза стента и инсульта [18, 20, 29, 30].

По результатам представленной работы, наступление ССО, объединенного понятием «ККТ», преобладало у больных, перенесших ЧКВ со стентированием КА, по сравнению с больными после КШ, что согласуется с данными литературы [31, 32]. Структура ККТ была представлена в большей степени возобновлением симптомов стенокардии (чаще в группе больных с ЧКВ), необходимостью в проведении повторной реваскуляризации по неотложным показаниям (чаще в группе больных с ЧКВ). Реже других регистрировались случаи смерти от неустановленных причин (только в группе КШ); нефатальный ИМ, инсульт и госпитализации по поводу ухудшения течения ХСН – зарегистрированы только у больных, перенесших ЧКВ со стентированием КА.

По результатам проведенного однофакторного регрессионного анализа было выявлено, что у больных ИБС после ЧКВ со стентированием КА риск наступления ККТ в 3,38 раза выше, чем после операции КШ. Этот факт согласуется с данными мета-анализов и отдельных исследований о большей частоте рецидивов стенокардии и повторных реваскуляризаций после ЧКВ по сравнению с КШ при изолированном поражении передней межжелудочковой артерии [33, 34]. Вместе с тем статистически значимых различий по смертности, частоте развития ИМ или инсульта между двумя методами реваскуляризации при изолированном поражении передней межжелудочковой ветви левой КА не установлено [35]. В рандомизированных клинических исследованиях, проведенных при многососудистом поражении КА, включавших 6055 пациентов (3023 случая КШ и 3032 – ЧКВ), у которых проводилось сравнение отдаленных осложнений после КШ (с артериальными шунтами) и ЧКВ, были продемонстрированы значительно более низкая смертность, меньшая частота развития повторного ИМ и повторной реваскуляризации у больных, перенесших КШ, независимо от наличия сахарного диабета [36]. Необходимо отметить, что при тяжелом многососудистом поражении КА КШ в сравнении с ЧКВ сопровождалось более низкой общей смертностью, смертностью от ССЗ, меньшей частотой развития повторных ИМ и повторных реваскуляризаций миокарда [37].

В результате многофакторного анализа, проведенного в данном исследовании, было выявлено, что при толщине слоя ЭЖТ от 8,5 до 10,2 мм, измеренной у больных ИБС в ПЖБ методом ЭхоКГ, риск наступления ККТ был в среднем в 4,3 раза выше, чем при более малой или большей толщине слоя ЭЖТ.

Полученные данные согласуются с результатами более ранних данных о связи эпикардального ожирения с развитием коронарного атеросклероза [38], а также с данными обследования больных ОКС, у которых фатальные, не-

фатальные ИМ и инсульты развивались чаще при средней толщине слоя ЭЖТ 7,5 мм (чем в группе сравнения без ИБС и со средней толщиной слоя ЭЖТ 5 мм). Недостатком этой работы была оценка толщины слоя ЭЖТ только по результатам двухмерной ЭхоКГ и только над свободной стенкой ПЖ в конце диастолы [39].

Почему в нашем проспективном наблюдении при толщине ЭЖТ более 10,2 мм у больных ИБС после реваскуляризации миокарда реже встречались неблагоприятные сердечно-сосудистые осложнения? Ответ на этот вопрос неоднозначный, так как несмотря на потенциально негативную роль абдоминального ожирения, эпидемиологические данные последних лет свидетельствуют, что при избыточной массе тела и ожирении I степени продолжительность жизни обследованных лиц с ССЗ была выше, чем у лиц с нормальным индексом массы тела – ИМТ [40]. Аналогичные данные были описаны в проспективном клиническом исследовании С.Е. Hastie и соавт. [41]. В литературе становится принятым называть данную закономерность «парадоксом ожирения» [40, 41]. Однако клинические и патогенетические особенности, лежащие в основе этого явления, требуют дальнейшего изучения.

Вместе с тем не найдена и та количественная единица толщины слоя ЭЖТ, при которой однозначно определяется высокий риск развития ССО. Некоторые авторы приводят значение 7 мм, при котором появляются признаки субклинического атеросклероза. Другие данные свидетельствуют о толщине слоя ЭЖТ более 9 мм, при которой с высокой вероятностью диагностируется резистентность к инсулину и повышен риск острых сердечно-сосудистых событий [5, 6, 8, 28].

Исходя из этого, для определения высокого сердечно-сосудистого риска, наряду с известными факторами, следует обращать внимание на толщину слоя ЭЖТ, которая, возможно, имеет большую прогностическую значимость, чем определение ИМТ и окружности талии [42]. Ранее установлено, что у лиц с нормальными ИМТ и окружностью талии наличие эпикардального ожирения может свидетельствовать о более высоком риске развития ИБС и необходимости проведения профилактических мероприятий [43].

Таким образом, для уточнения роли ЭЖТ в патогенезе коронарного атеросклероза и развитии его осложнений, а также для разработки подходов в лечении больных с этой патологией необходимо дальнейшее проведение фундаментальных и клинических исследований.

Выводы

1. Объем и толщина слоя эпикардальной жировой ткани у больных ишемической болезнью сердца больше, чем у обследованных лиц без атеросклеротического поражения коронарных артерий.

2. Проспективное наблюдение больных ишемической болезнью сердца показало, что сердечно-сосудистые осложнения у больных, перенесших чрескожное вмешательство со стентированием коронарных артерий, встречались чаще, чем у больных после коронарного шунтирования.
3. У больных ишемической болезнью сердца при толщине слоя эпикардиальной жировой ткани от 8,5 до 10,2 мм, измеренной в предсердно-желудочковой борозде методом эхокардиографии, риск наступления комбинированной конечной точки после реваскуляризации миокарда в 4,3 раза выше, чем при большей или меньшей толщине слоя эпикардиального жира, независимо от вида вмешательства на коронарных артериях.

Конфликт интересов авторами не заявлен.

Благодарности

Авторы выражают признательность за оказанную помощь в осуществлении работы сотрудникам Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова: Ляпиной Е. Н., врачу-радиологу отделения лучевой диагностики; Нифонтову С. Е., врачу отделения функциональной диагностики клиники факультетской терапии; Бирюкову А. В., к.м.н., заведующему отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения № 1.

Статья поступила 01.10.19

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. The concept of health system development in the Russian Federation until 2020. [Russian: Концепция развития системы здравоохранения в Российской Федерации до 2020 г. Доступно на: <http://federalbook.ru/files/FSZ/soderzhanie/Tom%2012/1-9.pdf>]
2. Glovaci D, Fan W, Wong ND. Epidemiology of Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease. Current Cardiology Reports. 2019;21 (4):21. DOI: 10.1007/s11886-019-1107-y
3. Liberale L, Bonaventura A, Quercioli A, Carbone F, Montecucco F. The need of identifying circulating biomarkers of coronary dysfunction. International Journal of Cardiology. 2017;242:27. DOI: 10.1016/j.ijcard.2017.05.015
4. Wang ZJ, Zhang LL, Elmariah S, Han HY, Zhou YJ. Prevalence and Prognosis of Nonobstructive Coronary Artery Disease in Patients Undergoing Coronary Angiography or Coronary Computed Tomography Angiography. Mayo Clinic Proceedings. 2017;92 (3):329–46. DOI: 10.1016/j.mayocp.2016.11.016
5. Liu Z, Wang S, Wang Y, Zhou N, Shu J, Stamm C et al. Association of epicardial adipose tissue attenuation with coronary atherosclerosis in patients with a high risk of coronary artery disease. Atherosclerosis. 2019;284:230–6. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.01.033
6. Iacobellis G. Epicardial fat: a new cardiovascular therapeutic target. Current Opinion in Pharmacology. 2016;27:13–8. DOI: 10.1016/j.coph.2016.01.004
7. Marwan M. The Many Uses of Epicardial Fat Measurements. In: CT of the Heart. Schoepf UJ, editor -Totowa, NJ: Humana Press;2019. –285–294 p. ISBN 978-1-60327-236-0
8. Koshelskaya O. A., Suslova T. E., Kologrivova I. V., Margolis N. Yu., Zhuravleva O. A., Kharitonova O. A. et al. Epicardial fat thickness and biomarkers of inflammation in patients with stable coronary artery disease: correlation with the severity of coronary atherosclerosis. Russian Journal of Cardiology. 2019;24 (4):20–6. [Russian: Кошельская О. А., Сусллова Т. Е., Кологривова И. В., Марголис Н. Ю., Журавлева О. А., Харитонов О. А. и др. Толщина эпикардиальной жировой ткани и биомаркеры воспаления у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца: взаимосвязь с выраженностью коронарного атеросклероза. Российский кардиологический журнал. 2019;24 (4):20–6]. DOI: 10.15829/1560-4071-2019-4-20-26
9. Douglass E, Greif S, Frishman WH. Epicardial Fat: Pathophysiology and Clinical Significance. Cardiology in Review. 2017;25 (5):230–5. DOI: 10.1097/CRD.0000000000000153
10. Polyakova E. A., Draganova A. S., Kolodina D. A., Nifontov S. E., Alekseeva G. V., Kolesnik O. S. et al. Leptin gene expression in epicardial adipose tissue in males with coronary heart disease. Arterial Hypertension. 2017;23 (6):488–97. [Russian: Полякова Е. А., Драганова А. С., Колодина Д. А., Нифонтов С. Е., Алексеева Г. В., Колесник О. С. и др. Экспрессия гена лептина в эпикардиальной жировой ткани у мужчин с ишемической болезнью сердца. Артериальная гипертензия. 2017;23 (6):488–97]. DOI: 10.18705/1607-419X-2017-23-6-488-497
11. Faroque SMO, Chowdhury AW, Ahmed M, Sabah KMN, Siddiqui MKR, Khuda CMKE et al. Correlation between Echocardiographic Epicardial Fat Thickness and Angiographic Severity of Coronary Artery Disease. Bangladesh Heart Journal. 2018;33 (1):47–53. DOI: 10.3329/bhj.v33i1.37025
12. Dozio E, Dogliotti G, Malavazos AE, Bandera F, Cassetti G, Vianello E et al. IL-18 Level in Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting Surgery or Valve Replacement: Which Link with Epicardial Fat Depot? International Journal of Immunopathology and Pharmacology. 2012;25 (4):1011–20. DOI: 10.1177/039463201202500418
13. Park J-S, Lee Y-H, Seo K-W, Choi B-J, Choi S-Y, Yoon M-H et al. Echocardiographic epicardial fat thickness is a predictor for target vessel revascularization in patients with ST-elevation myocardial infarction. Lipids in Health and Disease. 2016;15 (1):194. DOI: 10.1186/s12944-016-0371-8
14. Neumann F-J, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U et al. 2018 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization. Russian Journal of Cardiology. 2019; (8):151–226. [Russian: Рекомендации ESC/EACTS по реваскуляризации миокарда 2018. Рабочая группа по реваскуляризации миокарда Европейского Общества Кардиологов (ESC) и Европейской Ассоциации Кардио-торакальных Хирургов (EACTS). Разработаны с участием Европейской Ассоциации по Чрескожным Сердечно-сосудистым Вмешательствам (EAPCI). Российский кардиологический журнал. 2019;24 (8):151–226]. DOI: 10.15829/1560-4071-2019-8-151-226
15. Costa F, Ariotti S, Valgimigli M, Kolh P, Windecker S. Perspectives on the 2014 ESC/EACTS Guidelines on Myocardial Revascularization: Fifty Years of Revascularization: Where Are We and Where Are We Heading? Journal of Cardiovascular Translational Research. 2015;8 (4):211–20. DOI: 10.1007/s12265-015-9632-6
16. Bokeria L. A., Aronov D. M. Russian clinical guidelines Coronary artery bypass grafting in patients with ischemic heart disease: rehabilitation and secondary prevention. CardioSomat. 2016;7 (3–4):5–71. [Russian: Бокерия ЛА, Аронов ДМ. Российские клинические рекомендации. Коронарное шунтирование больных ишемической болезнью сердца: реабилитация и вторичная профилактика. CardioСоматика. 2016;7 (3–4):5–71]
17. Davidovich D, Gastaldelli A, Sicari R. Imaging cardiac fat. European Heart Journal – Cardiovascular Imaging. 2013;14 (7):625–30. DOI: 10.1093/ehjci/jet045
18. Bertaso AG, Bertol D, Duncan BB, Foppa M. Epicardial Fat: Definition, Measurements and Systematic Review of Main Outcomes. Arquivos Brasileiros de Cardiologia. 2013;101 (1):e18–28. DOI: 10.5935/abc.20130138

19. Shmilovich H, Dey D, Cheng VY, Rajani R, Nakazato R, Otaki Y et al. Threshold for the Upper Normal Limit of Indexed Epicardial Fat Volume: Derivation in a Healthy Population and Validation in an Outcome-Based Study. *The American Journal of Cardiology*. 2011;108 (11):1680–5. DOI: 10.1016/j.amjcard.2011.07.031
20. Grjibovski A. M. Data types, control of distribution and descriptive statistics. *Human Ecology*. 2008;1:52–60. [Russian: Гржибовский А. М. Типы данных, проверка распределения и описательная статистика. *Экология человека*. 2008;1:52–60]
21. Grjibovski A. M., Ivanov S. V., Gorbatoва M. A. Analysis of quantitative data in three or more independent groups using Statistica and SPSS software: parametric and non-parametric tests. *Science and Healthcare*. 2016;5:5–29. [Russian: Гржибовский А. М., Иванов С. В., Горбатова М. А. Сравнение количественных данных трех и более независимых выборок с использованием программного обеспечения Statistica и SPSS: параметрические и непараметрические критерии. *Наука и здравоохранение*. 2016;5:5–29]
22. Grjibovski A. M., Ivanov S. V., Gorbatoва M. A. Analysis of nominal and ordinal data using Statistica and SPSS software. *Science and Healthcare*. 2016;6:5–39. [Russian: Гржибовский А. М., Иванов С. В., Горбатова М. А. Анализ номинальных и ранговых переменных данных с использованием программного обеспечения Statistica и SPSS. *Наука и здравоохранение*. 2016;6:5–39]
23. Grjibovski A. M., Ivanov S. V., Gorbatoва M. A. Correlation analysis of data using Statistica and SPSS software. *Science and Healthcare*. 2017;1:7–36
24. Sharashova E. E., Kholmatova K. K., Gorbatoва M. A., Grjibovski A. M. Application of the multivariable linear regression analysis in healthcare using SPSS software. *Science and Healthcare*. 2017;5:5–28. [Russian: Шарашова Е. Е., Холматова К. К., Горбатова М. А., Гржибовский А. М. Применение множественного линейного регрессионного анализа в здравоохранении с использованием пакета статистических программ SPSS. *Наука и здравоохранение*. 2017;5:5–28]
25. Sharashova E. E., Kholmatova K. K., Gorbatoва M. A., Grjibovski A. M. Cox regression in health sciences using SPSS software. *Science and Healthcare*. 2017;6:5–27. [Russian: Шарашова Е. Е., Холматова К. К., Горбатова М. А., Гржибовский А. М. Применение регрессии Кокса в здравоохранении с использованием пакета статистических программ SPSS. *Наука и Здравоохранение*. 2017;6:5–27]
26. Silaghi A, Piercecchi-Marti M–D, Grino M, Leonetti G, Alessi MC, Clement K et al. Epicardial Adipose Tissue Extent: Relationship With Age, Body Fat Distribution, and Coronaropathy. *Obesity*. 2008;16 (11):2424–30. DOI: 10.1038/oby.2008.379
27. Schejbal V. Epicardial fatty tissue of the right ventricle--morphology, morphometry and functional significance. *Pneumologie (Stuttgart, Germany)*. 1989;43 (9):490–9. PMID: 2813303
28. Cetin M, Cakici M, Polat M, Suner A, Zencir C, Ardic I. Relation of Epicardial Fat Thickness with Carotid Intima-Media Thickness in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *International Journal of Endocrinology*. 2013;2013:769175. DOI: 10.1155/2013/769175
29. Mahabadi AA, Balcer B, Dykun I, Forsting M, Schlosser T, Heusch G et al. Cardiac computed tomography-derived epicardial fat volume and attenuation independently distinguish patients with and without myocardial infarction. *PLOS ONE*. 2017;12 (8):e0183514. DOI: 10.1371/journal.pone.0183514
30. Nagy E, Jermendy AL, Merkely B, Maurovich-Horvat P. Clinical importance of epicardial adipose tissue. *Archives of Medical Science*. 2017;13 (4):864–74. DOI: 10.5114/aoms.2016.63259
31. Al Ali J, Franck C, Filion KB, Eisenberg MJ. Coronary Artery Bypass Graft Surgery Versus Percutaneous Coronary Intervention With First-Generation Drug-Eluting Stents. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2014;7 (5):497–506. DOI: 10.1016/j.jcin.2013.12.202
32. Kulik A. Quality of life after coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention: what do the trials tell us? *Current Opinion in Cardiology*. 2017;32 (6):707–14. DOI: 10.1097/HCO.0000000000000458
33. Moret C, Eeckhout E, Burnand B, Vogt P, Stauffer JC, Hurni M et al. Percutaneous versus surgical revascularization of isolated lesions of the proximal anterior interventricular artery. Five-year follow-up of a prospective randomized study. *Archives Des Maladies Du Coeur Et Des Vaisseaux*. 1998;91 (12):1453–8. PMID: 9891827
34. Jaffery Z, Kowalski M, Weaver WD, Khanal S. A meta-analysis of randomized control trials comparing minimally invasive direct coronary bypass grafting versus percutaneous coronary intervention for stenosis of the proximal left anterior descending artery. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2007;31 (4):691–7. DOI: 10.1016/j.ejcts.2007.01.018
35. Thiele H, Neumann-Schriedewind P, Jacobs S, Boudriot E, Walther T, Mohr F-W et al. Randomized Comparison of Minimally Invasive Direct Coronary Artery Bypass Surgery Versus Sirolimus-Eluting Stenting in Isolated Proximal Left Anterior Descending Coronary Artery Stenosis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;53 (25):2324–31. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.03.032
36. Sipahi I, Akay MH, Dagdelen S, Blitz A, Alhan C. Coronary Artery Bypass Grafting vs Percutaneous Coronary Intervention and Long-term Mortality and Morbidity in Multivessel Disease: Meta-analysis of Randomized Clinical Trials of the Arterial Grafting and Stenting Era. *JAMA Internal Medicine*. 2014;174 (2):223. DOI: 10.1001/jamainternmed.2013.12844
37. Head SJ, Davierwala PM, Serruys PW, Redwood SR, Colombo A, Mack MJ et al. Coronary artery bypass grafting vs. percutaneous coronary intervention for patients with three-vessel disease: final five-year follow-up of the SYNTAX trial. *European Heart Journal*. 2014;35 (40):2821–30. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu213
38. Chumakova G. A., Veselovskaya N. G., Gritsenko O. V., Kozarenko A. A., Subbotin E. A. Epicardial Adiposity as Risk Factor of Coronary Atherosclerosis. *Kardiologiya*. 2013;53 (1):51–5. [Russian: Чумакова Г. А., Веселовская Н. Г., Гриценко О. В., Козаренко А. А., Субботин Е. А. Эпикардальное ожирение как фактор риска развития коронарного атеросклероза. *Кардиология*. 2013;53 (1):51–5]
39. Jeong J-W, Jeong MH, Yun KH, Oh SK, Park EM, Kim YK et al. Echocardiographic Epicardial Fat Thickness and Coronary Artery Disease. *Circulation Journal*. 2007;71 (4):536–9. DOI: 10.1253/circj.71.536
40. Lavie CJ, Alpert MA, Arena R, Mehra MR, Milani RV, Ventura HO. Impact of Obesity and the Obesity Paradox on Prevalence and Prognosis in Heart Failure. *JACC: Heart Failure*. 2013;1 (2):93–102. DOI: 10.1016/j.jchf.2013.01.006
41. Hastie CE, Padmanabhan S, Slack R, Pell ACH, Oldroyd KG, Flapan AD et al. Obesity paradox in a cohort of 4880 consecutive patients undergoing percutaneous coronary intervention. *European Heart Journal*. 2010;31 (2):222–6. DOI: 10.1093/eurheartj/ehp317
42. Ott A. V., Chumakova G. A. Epicardial obesity as one of the basic criteria for metabolically unhealthy obesity phenotype and the predictor of subclinical atherosclerosis. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2018;7 (1):21–8. [Russian: Отт А. В., Чумакова Г. А. Эпикардальное ожирение как один из основных критериев метаболически тучного фенотипа ожирения и предикторов субклинического атеросклероза. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2018;7 (1):21–8]. DOI: 10.17802/2306-1278-2018-7-1-21-28
43. Kuznetsova T. Yu., Chumakova G. A., Druzhilov M. A., Veselovskaya N. G. Clinical application of quantitative echocardiography assessment of epicardial fat tissue in obesity. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;22 (4):81–7. [Russian: Кузнецова Т. Ю., Чумакова Г. А., Дружилов М. А., Веселовская Н. Г. Роль количественной эхокардиографической оценки эпикардальной жировой ткани у пациентов с ожирением в клинической практике. *Российский кардиологический журнал*. 2017;22 (4):81–7]. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-4-81-87

Хамитова А. Ф.¹, Лакман И. А.², Ахметвалеев Р. Р.², Тулбаев Э. А.^{1,3},
Гареева Д. Ф.¹, Загидуллин Ш. З.¹, Загидуллин Н. Ш.^{1,3}

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

² ФГБОУ ВО «Уфимский государственный авиационный технический университет», Уфа, Россия

³ ГБУЗ РБ «Городская клиническая больница №21», Уфа, Россия

МНОГОФАКТОРНАЯ ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ У ПАЦИЕНТОВ С ИНФАРКТМ МИОКАРДА В ОТДАЛЕННОМ ПЕРИОДЕ НА ОСНОВЕ СОВРЕМЕННЫХ БИОМАРКЕРОВ

Цель	Изучить у пациентов с инфарктом миокарда (ИМ) прогностическую роль современных сывороточных биомаркеров посредством построения многофакторной модели прогнозирования сердечно-сосудистых осложнений (ССО) в отдаленном периоде после ИМ. Острый коронарный синдром и его осложнения – одна из основных причин смертности и инвалидизации в Российской Федерации. Появление современных биомаркеров, таких как концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), стимулирующий фактор роста (ST2) и пентраксин-3 (Pentraxin, Ptx-3), предоставляет больше возможностей в диагностике заболевания и в расчете риска развития ССО.
Материал и методы	У 180 пациентов с ИМ (средний возраст 61,4±1,7 года) в момент поступления в стационар определяли концентрацию биомаркеров и через 1 год – частные и комбинированные конечные точки исследования (ИМ, острые нарушения мозгового кровообращения, госпитализация по поводу ССЗ и смерть от ССЗ), и была создана прогностическая модель развития событий.
Результаты	Создана математическая модель по расчету развития комбинированной точки, в которой биомаркеры NT-proBNP, Ptx-3 и, в меньшей степени ST2, продемонстрировали прогностическую значимость в диагностике ССО с чувствительностью 78,79% и специфичностью 86,67% (площадь под кривой AUC 0,73).
Заключение	У больных после перенесенного ИМ в отдаленном периоде биомаркеры NT-proBNP, ST2 и Ptx-3 улучшают прогнозирование ССО.
Ключевые слова	Острый коронарный синдром; биомаркеры; модель оценки риска; сердечно-сосудистые осложнения
Для цитирования	Khamitova A. F., Lakman I. A., Akhmetvaleev R. R., Tulbaev E. L., Gareeva D. F., Zagidullin Sh. Z. et al. Multifactor Predictive Model in Patients With Myocardial Infarction Based on Modern Biomarkers. <i>Kardiologiya</i> . 2020;60(3):14–20. [Russian: Хамитова А.Ф., Лакман И.А., Ахметвалеев Р.Р., Тулбаев Э.А., Гареева Д.Ф., Загидуллин Ш.З. и др. Многофакторная прогностическая модель у пациентов с инфарктом миокарда в отдаленном периоде на основе современных биомаркеров. <i>Кардиология</i> . 2020;60(3):14–20.]
Автор для переписки	Загидуллин Науфаль Шамилович. E-mail: znaufal@mail.ru

Ежегодно от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) умирают около 12 млн человек, и большинство смертей связаны с ишемической болезнью сердца (ИБС). Дестабилизация ИБС приводит к развитию острого коронарного синдрома (ОКС) и инфаркта миокарда (ИМ). При ОКС основная задача состоит в своевременной оценке риска и определении выбора правильной тактики ведения пациента с предупреждением возможных тяжелых осложнений. В связи с этим возникает необходимость разработки модели, позволяющей оценить риск развития таких осложнений, как повторный ИМ, острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), госпитализации в связи с ухудшением течения ИБС и смерть от ССЗ. Использование в модели кардиоспецифических биомаркеров способствует улучшению стратификации риска и определения прогноза исхода. Их концентрация кор-

релирует с тяжестью события, отражает динамику заболевания и эффективность проводимой терапии. Наряду с классическими биомаркерами, такими как фракция МВ креатинфосфокиназы (КФК-МВ), аспартатаминотрансфераза (АсАТ), и прочно вошедшим в клиническую практику тропонином, появляются новые биомаркеры, такие как концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), стимулирующий фактор роста (ST2) и пентраксин-3 (Pentraxin, Ptx-3).

ST2 является членом семейства рецепторов интерлейкина-1. Повышенная концентрация циркулирующего в крови ST2 указывает на высокий риск развития неблагоприятных исходов (НИ), госпитализации и даже смерти не только для пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), но и для пациентов с ССЗ и в популяции в целом [1]. Ptx-3 относится к суперсемейству

пептидазы. Есть данные, что повышенная секреция Ptx-3 характерна для пациентов с ИБС, в том числе связана с ОКС, а высокие плазменные уровни Ptx-3 служат предикторами НИ у пациентов с ХСН [2]. Повышение уровня Ptx-3 в периферической крови ассоциировано с наличием диастолической дисфункции как у пациентов без признаков ХСН, так и при ХСН с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) [3].

NT-proBNP является пептидным гормоном, секретирующимся в ответ на перегрузку давлением или объемом. Определение уровня NT-proBNP служит надежным скрининговым тестом для диагностики ХСН, стратификации риска ее развития и прогноза. Кроме того, по динамике концентрации NT-proBNP можно судить об эффективности проводимой терапии и подбирать дозу лекарственных препаратов. NT-proBNP также является прогностическим фактором, указывающим на риск смерти, рецидива ИМ не только у пациентов с ИМ, но также у пациентов с нестабильной стенокардией, у которых имелись признаки некроза кардиомиоцитов, определяемые по повышению уровня тропонина I. По результатам многочисленных исследований, повышение уровня NT-proBNP служит независимым прогностическим фактором смерти при ХСН [4, 5].

Цель исследования: изучить у пациентов с ИМ прогностическую роль современных сывороточных биомаркеров посредством построения многофакторной модели прогнозирования сердечно-сосудистых осложнений (ССО) в отдаленном периоде после ИМ.

Материал и методы

Исследование проводилось на базе отделений кардиологии и интенсивной терапии ГБУЗ РБ «ГКБ №21» г. Уфы. Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и принципами Хельсинкской Декларации и одобрено локальным этическим комитетом при ФГБОУ ВО «БГМУ» Минздрава России и ГБУЗ РБ «ГКБ №21» г. Уфы (от 9.12.2016 г.). До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Критерии включения: возраст старше 18 лет; диагноз ОКС при поступлении на основании таких признаков, как наличие болевого синдрома ангинозного характера за грудиной продолжительностью 20 мин и более; подъем сегмента ST на 0,1 мВ в двух смежных отведениях и более или появление полной блокады левой ножки пучка Гиса на электрокардиограмме (ЭКГ); уровень тропонина Т более 0,1 нг/мл; подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии не включения: более 3 дней с момента развития ОКС, врожденные и приобретенные пороки сердца,

нарушения проводимости сердца (синдром слабости синусного узла, атриовентрикулярная блокада II и III степеней), хроническая болезнь почек 2а и более степени тяжести, тромбоэмболия легочной артерии, хроническая обструктивная болезнь легких и другие заболевания органов дыхания средней и тяжелой степени тяжести, острые инфекционные заболевания и обострение хронических заболеваний на момент включения в исследование, злокачественные новообразования в анамнезе, беременность, ранний послеродовой период, период лактации.

Было скринировано 210 пациентов, из которых на основании указанных критериев в исследование были включены 180 пациентов, госпитализированных с предварительным диагнозом ОКС, средний возраст которых составил $61,4 \pm 1,7$ года.

В последующем пациентам верифицировали диагноз ИМ в соответствии с клиническими рекомендациями Европейского общества кардиологов от 2013 г.: выявление повышения (>99-го перцентиля нормального референсного значения) и закономерной динамики уровня тропонина в сочетании с наличием клинических симптомов ишемии миокарда; вновь возникший подъем сегмента ST на 0,1 мВ в двух смежных отведениях и более или впервые зарегистрированная блокада левой ножки пучка Гиса на ЭКГ; появление зубца Q на ЭКГ; признаки новых участков нежизнеспособного миокарда или новых нарушений локальной сократимости по данным визуализирующих методик; наличие тромбоза коронарной артерии по данным коронарографии (КГ) [6].

В момент поступления пациентов в стационар брали образцы крови, которые в последующем центрифугировали и замораживали. Концентрацию биомаркеров NT-proBNP, ST2 и Ptx-3 определяли иммуноферментным методом с помощью тест-систем «Critical diagnostics», «Biomedica» и «Hycult biotech» соответственно.

У всех пациентов за время пребывания в стационаре были определены кардиоспецифические маркеры (тропонин I, КФК-МВ), проведен биохимический анализ крови с определением липидного состава в соответствии со стандартным алгоритмом обследования пациента. Из инструментальных методов обследования применяли многократную запись ЭКГ, эхокардиографию (ЭхоКГ), холтеровское мониторирование ЭКГ при наличии показаний, рентгенографию органов грудной клетки, КГ.

Анализ ЭКГ осуществляли как на догоспитальном, так и в госпитальном периоде. ЭхоКГ проводили на 4–5-й день госпитализации, оценивали систолическую и диастолическую функцию миокарда, размеры камер сердца и толщину их стенок, наличие зон нарушения сократимости, состояние клапанного аппарата, систолическое давление в легочной артерии. ФВ ЛЖ оценивали по методу

дисков Симпсона. КГ проводили как с диагностической целью, так и с целью проведения экстренного чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ).

Через 12 мес были проанализированы первичные конечные точки – развитие ИМ, инсульта, смертей и госпитализаций от сердечно-сосудистых причин. Кроме того, комбинированной конечной точкой была сумма следующих событий: ИМ + инсульт + смерть + госпитализация по поводу ССЗ. Определение конечных точек проводилось посредством отслеживания через программу ПроМед, в которой были доступны данные о смерти, инсультах, ИМ и госпитализациях по сердечно-сосудистым причинам, а также при визитах пациентов в стационар и по результатам выписок из стационаров и учета свидетельств о смерти.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью пакетов программ Excel, Statistica, а также в среде статистического моделирования R-Studio.

Проверка на нормальность распределения всех признаков проводилась с помощью теста Шапиро–Уилка, в котором нулевая гипотеза о соответствии фактора нормальному закону распределения отклоняется при уровне значимости $p < 0,05$.

Представление данных в исследовании выполнено в зависимости от вида распределения переменных: в случае подчинения признака нормальному распределению – в виде среднего значения \pm стандартное отклонение ($m \pm \sigma$), в случае отсутствия подчинения признака нормальному распределению – в виде медианы Me и межквартильного интервала [Q_1 , Q_3].

Основой для построения моделей служили различные современные алгоритмы интеллектуального анализа данных: модели бинарной регрессии (модели семейства GLM), нейросетевое моделирование Deep Learning с двуслойным персептроном, алгоритм машинного обучения – градиентный бустинг и алгоритм Random Forest. Все перечисленные алгоритмы широко используются в медицине для построения моделей – шкал риска. Так, применение моделей семейства GLM в медицине достаточно традиционно. Общие принципы функционирования и результаты работы классификаторов GLM для задач прогнозирования в самых различных областях медицины на примере 20 наборов данных представлены в работе L. Song и соавт. [7]. Решение задачи прогнозирования выживаемости пациентов, госпитализированных с ИМ, на основе алгоритма Random Forest продемонстрировано в работе U. B. Mogensen и соавт. [8].

Все алгоритмы прогнозирования реализовывались в среде статистического моделирования R-Studio. Для кроссвалидации моделей и получения достоверных результатов прогнозирования ССО использовали методы

деления данных на обучающую и тестовую выборки в соотношении 70:30. Для оценки прогностического значения показателей определяли площади под ROC-кривой (AUC), полученной для всех применяемых алгоритмов на тестовых выборках. Выбор оптимальной модели, позволяющей наилучшим образом прогнозировать развитие ССО, осуществляли исходя из максимума значений площади под ROC-кривой (AUC), а также показателей специфичности (Sp) и чувствительности (Sen) при критерии отсечения по вероятности (0,5). Отбор статистически значимых факторов влияния на исход проводили при уровне $p < 0,05$.

Результаты

Среди исследуемых пациентов преобладали мужчины ($n=136$), возраст пациентов составил $61,4 \pm 1,7$ года. В табл. 1 приведены данные по распределению пациентов по возрасту (подчиняется нормальному распределению при $p=0,29$) и полу. Как видно, основной контингент исследования составили пациенты старшей возрастной группы. При этом число мужчин значительно превосходило число женщин (почти в 3 раза), однако с увеличением возраста их соотношение снижалось.

Из сопутствующих заболеваний были наиболее распространены артериальная гипертензия – у 167 (92%), ИМ – у 42 (23%), сахарный диабет (СД) – у 31 (17%) пациента (табл. 2). Из факторов риска (ФР) следует выделить курение – у 28 (16%), частоту сердечных сокращений более 100 уд/мин – у 32 (17,7%), гиперхолестеринемию – у 73 (40,5%) пациентов. У большинства пациентов определялась сохраненная ФВ ЛЖ – 53,5 [49; 59] %. ЧКВ было проведено у 132 (73,3%) пациентов, у 30 (16,6%) – ЧКВ и тромболитическая терапия (ТЛТ), только ТЛТ – у 18 (10%). По данным КГ, одностороннее поражение обнаружено у 114 (86,4%), многостороннее – у 18 (13,6%).

При поступлении пациентов в стационар была взята кровь на биохимический и иммуноферментный анализы. В табл. 3 представлены некоторые результаты лабораторных исследований, согласно которым при поступлении в стационар у пациентов определялись значительные нарушения липидного состава крови.

В табл. 4 представлены медианы и межквартильные интервалы значений специфических биомаркеров. Нормальные значения уровня NT-proBNP в диапазоне от 0–200 пг/мл, повышение более 200 пг/мл характерно для ХСН. Для ST2 диапазон нормальных значений у мужчин составляет 8,5–49,3 нг/мл, у женщин – 7,1–33,5 нг/мл. Для Ptx-3 в настоящее время нормативные показатели не разработаны. Уровни NT-proBNP, ST2 и Ptx-3 в сыворотке крови оценивались в момент поступления пациентов в стационар.

Таблица 1. Характеристика обследованных пациентов по полу и возрасту

Пол	Возраст, годы					Всего
	моложе 30	31–40	41–50	51–60	старше 60	
Мужской	1	5	20	47	63	136
Женский	–	–	2	6	36	44

Таблица 2. Характеристика пациентов в группе наблюдения (n=180)

Показатель	Значение
ИМ в анамнезе, n (%)	42 (23,3)
ОНМК в анамнезе, n (%)	6 (3,3)
Курение, n (%)	28 (16)
Сахарный диабет, n (%)	31 (17)
Артериальная гипертензия, n (%)	167 (92)
ЧСС >100 уд/мин, n (%)	32 (17,7)
Гиперхолестеринемия, n (%)	73 (40,5)
ФВ ЛЖ %, Ме, [Q ₁ ; Q ₃]	53,5 [49; 59]
ТЛТ на догоспитальном этапе, %	18 (10)
ТЛТ на догоспитальном этапе и ЧКВ, %	30 (16,6)
ЧКВ, %	132 (73,3)
Пораженные артерии по данным КГ, n (%):	
• ПМЖА	51 (38,6)
• ОА	12 (9,1)
• ПКА	48 (36,4)
• ЛКА	1 (0,8)
• Краевая ветвь	2 (1,5)
• Многососудистое поражение	18 (13,6)

ИМ – инфаркт миокарда; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ЧСС – частота сердечных сокращений; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ТЛТ – тромболитическая терапия; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; КГ – коронарография; ПМЖА – передняя межжелудочковая артерия; ОА – огибающая артерия; ПКА – правая коронарная артерия; ЛКА – левая коронарная артерия.

На всем протяжении наблюдения в стационаре проводилась стандартная терапия в соответствии с современными рекомендациями по лечению и ведению пациентов с ОКС: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента/блокаторы рецепторов ангиотензина II, бета-адреноблокаторы (при наличии противопоказаний – ивабрадин), ацетилсалициловая кислота, тиенопиридины (клопидогрел/тикагрелор), статины. Медикаментозная терапия, проводимая в стационаре, представлена в табл. 5.

Через 1 год (384,3±21,2 дня) после ИМ был проведен анализ клинических исходов: 22 пациента умерли, повторный ИМ развился у 32 пациентов, ОНМК – у 5 и было зарегистрировано 52 госпитализации в связи с ССЗ.

В результате применения алгоритмов интеллектуального анализа данных для прогнозирования ССО с учетом различных факторов влияния, таких как обобщенная модель бинарной регрессии (GLM), нейросетевое моделирование Deep Learning с двуслойным персептроном и функцией активации ReLu (DLN), алгоритм машинного обучения – градиентный бустинг (GBM) и алгоритм Random Forest (DRF), были определены следующие

Таблица 3. Лабораторные показатели при поступлении пациентов в стационар

Показатель	Значения Ме [Q ₁ ; Q ₃]
ХС, ммоль/л	5,2 [4,5; 6,02]
ХС ЛНП, ммоль/л	3,2 [2,65; 3,93]
ХС ЛВП, ммоль/л	1,2 [1,0; 1,5]
Триглицериды, ммоль/л	1,5 [1,1; 2]
Креатинин, мкмоль/л	90 [76; 106]
АсАТ, ммоль/л	61 [34; 114]
КФК-МВ, ммоль/л	74 [40; 142]
Тропонин I, нг/мл	202 [10; 1613]

ХС – холестерин; ЛНП – липопротеины низкой плотности; ЛВП – липопротеины высокой плотности; АсАТ – аспартатаминотрансфераза; КФК-МВ – фракция МВ креатинфосфокиназы.

Таблица 4. Концентрация биомаркеров и контрольные значения

Показатель	Норма	Значение
NT-proBNP, пг/мл	0–200	519 [54; 2130]
ST2, нг/мл	Мужчины: 8,5–49,3 Женщины: 7,1–33,5	43,8 [24,8; 52,5]
Ptx-3, нг/мл	Отсутствует	132 [111; 164]
Тропонин I, нг/мл	До 0,1	202 [10; 1613]

Данные представлены в виде медианы и межквартильного интервала – Ме [Q₁; Q₃].

показатели качества моделей (табл. 6) в отношении комбинированной точки (ИМ + ОНМК + госпитализация по поводу ССЗ и смерть от ССЗ): площадь под ROC-кривой (AUC), максимальная точность в долевом отношении, средняя квадратичная ошибка отклонения предсказанных значений от фактических (MSE), а также показателей специфичности (Sp) и чувствительности (Sen). При определении эффективной модели бинарной регрессии наименьшие значения информационных критериев Акайке и Шварца имела пробит-регрессия, основанная на нормальном распределении, которая была отобрана для дальнейшего моделирования риска. В качестве предикторов риска для всех моделей использовался полный набор признаков, указанных в табл. 2, 3 и 4, значимость влияния признаков на риск развития ССО рассчитывалась согласно критерию Вальда (для модели GLM) и согласно алгоритму определения важности признаков (для моделей GBM, DLN, DRF).

Интерпретацию моделирования на основе пробит-регрессии проводили с помощью маргинальных эффектов, позволяющих оценить влияние исследованных факторов

Таблица 5. Медикаментозная терапия пациентов в стационаре

Показатель	Число больных	
	абс.	%
Ингибиторы АПФ/БРА	170	94,4
Бета-адреноблокаторы	168	93,3
Ивабрадин	14	7,8
Статины	169	93,8
АСК	170	94,4
Тиенопиридины	169	93,8
Блокаторы кальциевых каналов	8	4,4
Диуретики	58	32,2
НПОАК	8	4,4

АПФ – ангиотензинпревращающий фермент; БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II; АСК – ацетилсалициловая кислота; НПОАК – новые пероральные антикоагулянты.

и провести их ранжирование по степени влияния на конечные точки. При выполнении математического моделирования методом бинарной регрессии было выявлено влияние биомаркеров на ССО: при повышенном значении ST2 увеличивалась вероятность развития инсульта на 1,4%; высокие значения NT-proBNP увеличивали риск смертельного исхода на 1,52% ($p < 0,01$), Ptx-3 – на 1,18% ($p < 0,05$). В отношении комбинированной точки (инсульт + ИМ + госпитализация + смерть) модель бинарной регрессии позволила выделить следующие статистически значимые ($p < 0,05$) предикторы высокого риска развития ССО с учетом в соответствии с определенными маргинальными эффектами (%):

1. Низкое диастолическое артериальное давление (АД) при поступлении в стационар (2,2%);
2. Желудочковая тахикардия при поступлении и при нахождении в стационаре, выявленная посредством мониторингирования ЭКГ (2,03%);
3. Уровень NT-proBNP выше нормы (1,52%);
4. Значение АсАТ > 40 ммоль/л (1,47%);
5. Значение ST2 выше нормы (1,4%);
6. Возраст пациента старше 65 лет (1,35%);
7. Наличие СД 2-го типа (1,34%);
8. ИМ с подъемом сегмента ST (1,3%);
9. Высокий уровень Ptx-3 (1,18%).

По результатам сравнительного анализа моделей прогнозирования ССО для пациентов с ОКС в качестве классификатора предлагается использовать обобщенную модель бинарной регрессии (GLM). Риск развития комбинированной конечной точки ССЗ можно описать следующей формулой:

$$P(C_i) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \times \int_0^{0,027x_1 + 0,76x_2 + 1,25x_3 + 0,008x_4 + 0,003x_5 + 0,001x_6 + 0,04x_7 + 0,003x_8 + 0,01x_9 - 2,437} e^{-z^2/2} dz,$$

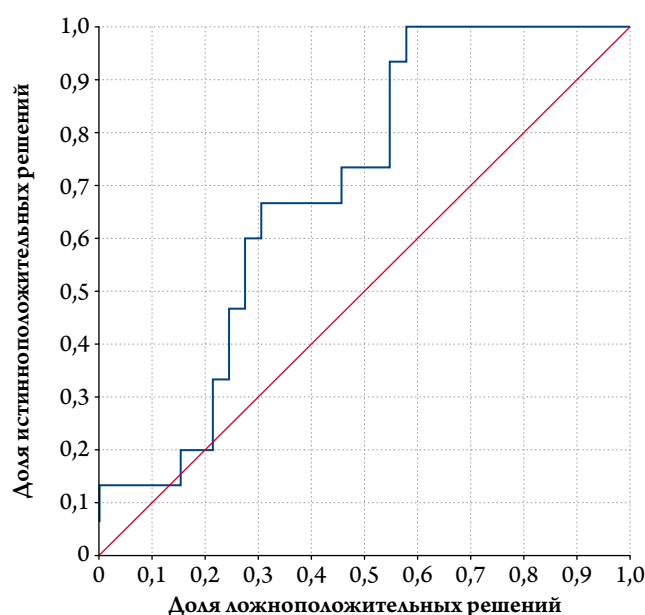
где: $P(C_i)$ – риск развития событий; x_1 – значение NT-proBNP, x_2 – наличие желудочковой тахикардии, x_3 – диасто-

Таблица 6. Сравнительные показатели качества классификации моделей

Модель	GLM	GBM	DRF	DLN
AUC	0,7313	0,6949	0,6676	0,6282
Максимальная точность	0,75	0,7292	0,7083	0,7292
MSE	0,1886	0,2267	0,2006	0,2429
Sp	0,7879	0,7273	0,8667	0,7879
Sen	0,8667	0,7333	0,697	0,6

GLM – обобщенная модель пробит-регрессии; GBM – модель на основе градиентного бустинга; DLN – нейросетевое моделирование Deep Learning с двуслойным персептроном и функцией активации ReLu; DRF – алгоритм Random Forest; AUC – значения площади под ROC-кривой.

Рисунок 1. ROC-кривая, построенная для модели пробит-регрессии по всем сердечно-сосудистым точкам



лическое АД, x_4 – уровень АсАТ, x_5 – возраст пациента, x_6 – наличие подъема сегмента ST, x_7 – уровень ST2, x_8 – наличие СД, x_9 – уровень Ptx-3.

ROC-кривая, построенная для данной модели логистической регрессии, с площадью под кривой $AUC = 0,73$ представлена на рис. 1. При построении модели ROC-анализ показал чувствительность 78,79%, специфичность 86,67% и точность 75%.

Обсуждение

В проведенном исследовании были проанализированы прогностическое значение комбинации патофизиологически разных биомаркеров: NTproBNP (маркера миокардиального стресса), ST2 (маркера фиброза миокарда и ремоделирования) и Ptx-3 (маркера воспаления) у пациентов с ИМ при поступлении в стационар для создания прогностической модели развития ССО.

Применение в мультимаркерном анализе 2 биомаркеров или более из различных патогенетических клас-

сов позволяет получить дополнительную прогностическую информацию и представляется рациональной и надежной современной стратегией стратификации риска у пациентов с ССЗ, требующих наиболее пристального внимания [9]. Большинство мультимаркерных подходов включает добавление новых перспективных биомаркеров к хорошо изученным ФР [10–12]. В. Ку и соавт. (2012) подтвердили значение ST2 как достоверного маркера риска при ХСН и улучшение прогностической оценки клинической шкалы риска в комбинации с NT-proBNP. В многоцентровом исследовании, в котором принял участие 1141 амбулаторный пациент с ХСН, риск НИ при концентрациях ST2 $\geq 36,3$ нг/мл был выше, чем при ST2 $< 22,3$ нг/мл (скорректированное отношение рисков – ОР составило 1,9 при 95% доверительном интервале – ДИ от 1,3 до 2,9; $p=0,002$) [13]. В работе А. Bayes-Genis и соавт. (2015), в которую были включены 1015 пациентов с ХСН преимущественно ишемической этиологии и со сниженной ФВ ЛЖ, ST2 продемонстрировал долгосрочную стратификацию риска у пациентов с ХСН при различных концентрациях в сыворотке крови биомаркеров других патогенетических классов. Так, ОР смерти, основанное на концентрациях растворимого ST2, составило 1,22 (при 95% ДИ от 1,08 до 1,37; $p=0,001$) в верхнем терциле NT-proBNP и 2,02 (при 95% ДИ от 1,61 до 2,52; $p=0,001$) в нижнем терциле NT-proBNP [14]. Ptx-3 является перспективным биомаркером, эффективность которого была показана в ряде исследований у пациентов с ИБС и ИМ, в том числе с сохраненной ФВ ЛЖ [3].

В нашем исследовании приняли участие 180 пациентов, перенесшие ИМ с выполнением ЧКВ и ТЛТ, с преимущественно сохраненной ФВ ЛЖ. Данные отдаленного анализа конечных точек через 1 год были проанализированы с помощью нескольких математических статисти-

ческих инструментов для создания оптимальной предикторной модели, и наиболее точной оказалась обобщенная модель логистической регрессии (GLM). Данная модель описывала развитие комбинированной конечной точки (ИМ + инсульт + госпитализация по поводу ССЗ и смерть от ССЗ) с чувствительностью 78,79% и специфичностью 86,67% ($AUC=0,73$). При этом площадь под кривой (AUC) оказалась больше, чем для каждого из биомаркеров в отдельности, что подтверждает эффективность использования мультимаркерной шкалы в анализе отдаленных конечных точек [15–17].

Кроме того, каждый из маркеров был проанализирован с точки зрения влияния на конечные точки ССЗ, и на полученных результатах создана математическая модель прогнозирования НИ. Регрессионный анализ продемонстрировал, что высокий уровень ST2 увеличивает риск развития инсульта на 1,4%, а вероятность развития ИМ снижалась на 1,3% (в обоих случаях $p<0,05$). В то же время высокие уровни NT-proBNP и Ptx-3 ($p<0,05$) увеличивали риск смертельного исхода через 1 год. Помимо данных факторов, ФР развития ССО были низкое диастолическое АД, желудочковая тахикардия при поступлении в стационар, высокие уровни АсАТ и другие параметры, имеющие подтверждение в источниках литературы [18].

Таким образом, у пациентов, перенесших ИМ, повышенные концентрации сывороточных NT-proBNP и Ptx-3, и в меньшей степени ST2, в сочетании с традиционными ФР улучшали стратификацию риска развития ССО по данным годовичного периода наблюдения. Создана математическая модель, определяющая риск развития ССО с высокой чувствительностью и специфичностью.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 20.01.19

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Januzzi JL, Peacock WF, Maisel AS, Chae CU, Jesse RL, Baggish AL, et al. Measurement of the Interleukin Family Member ST2 in Patients With Acute Dyspnea: results from the PRIDE (Pro-Brain Natriuretic Peptide Investigation of Dyspnea in the Emergency Department) study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;50(7):607–13. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.05.014
2. Suzuki S, Takeishi Y, Niizeki T, Koyama Y, Kitahara T, Sasaki T et al. Pentraxin 3, a new marker for vascular inflammation, predicts adverse clinical outcomes in patients with heart failure. *American Heart Journal*. 2008;155(1):75–81. DOI: 10.1016/j.ahj.2007.08.013
3. Matsubara J, Sugiyama S, Nozaki T, Sugamura K, Konishi M, Ohba K et al. Pentraxin 3 Is a New Inflammatory Marker Correlated With Left Ventricular Diastolic Dysfunction and Heart Failure With Normal Ejection Fraction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;57(7):861–9. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.10.018
4. Bugrimova M.A., Savina N.M., Vanieva O.S., Sidorenko B.A. Brain natriuretic peptide as marker and factor of prognosis in chronic heart failure. *Kardiologiya*. 2006;46(1):51–7. [Russian: Бугримова М.А., Савина Н.М., Ваниева О.С., Сидоренко Б.А. Мозговой натрийуре-
5. Mareev V.Yu., Ageev F.T., Arutyunov G.P., Koroteev A.V., Mareev Yu.V., Ovchinnikov A.G. et al. SEHF, RSC and RSMSIM national guidelines on CHF diagnostics and treatment (fourth revision) Approved at the SEHF Congress on December 7, 2012, at the SEHF Board of Directors meeting on March 31, 2013, and at the RSC Congress on September 25, 2013. *Russian Heart Failure Journal*. 2013;14(7):379–472. [Russian: Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П., Коротеев А.В., Мареев Ю.В., Овчинников А.Г. и др. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). Утверждены на Конгрессе ОССН 7 декабря 2012 года, на Правлении ОССН 31 марта 2013 и Конгрессе РКО 25 сентября 2013 года. Журнал Сердечная Недостаточность. 2013;14(7):379–472.]
6. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD. Third universal definition of myocardial infarction. *Russian Journal of Cardiology*. 2013;2(100 suppl. 1):1–16. [Russian: Авторский коллектив при участии ESC/ACCF/АНА/WHF. Рабочая

- группа для формулировки Универсального определения инфаркта миокарда. Третье универсальное определение инфаркта миокарда. Российский кардиологический журнал. 2013;2(100 прил. 1):1-16. Доступно на: http://www.scardio.ru/content/Guidelines/Rek_infarct_2013.pdf
7. Song L, Langfelder P, Horvath S. Random generalized linear model: a highly accurate and interpretable ensemble predictor. *BMC Bioinformatics*. 2013;14(1):5. DOI: 10.1186/1471-2105-14-5
8. Mogensen UB, Ishwaran H, Gerds TA. Evaluating Random Forests for Survival Analysis Using Prediction Error Curves. *Journal of Statistical Software*. 2012;50(11):1–23. DOI: 10.18637/jss.v050.i11
9. Kischkel FC, Lawrence DA, Chuntharapai A, Schow P, Kim KJ, Ashkenazi A. Apo2L/TRAIL-Dependent Recruitment of Endogenous FADD and Caspase-8 to Death Receptors 4 and 5. *Immunity*. 2000;12(6):611–20. DOI: 10.1016/S1074-7613(00)80212-5
10. Osmancik P, Teringova E, Tousek P, Paulu P, Widimsky P. Prognostic Value of TNF-Related Apoptosis Inducing Ligand (TRAIL) in Acute Coronary Syndrome Patients. *PLoS ONE*. 2013;8(2):e53860. DOI: 10.1371/journal.pone.0053860
11. Khafizov R.R., Zagidullin B.I., Zagidullin N.Sh., Travnikova E.O., Zagidullin Sh.Z. Perspectives application of new biomarkers in the diagnosis of acute coronary syndrome. *Practical Medicine*. 2012;5(60):89–92. [Russian: Хафизов Р.Р., Загидуллин Б.И., Загидуллин Н.Ш., Травникова Е.О., Загидуллин Ш.З. Перспективы применения новых биомаркеров в диагностике острого коронарного синдрома. *Практическая медицина*. 2012;5(60):89-92]
12. Mukherjee R, Mingoia JT, Bruce JA, Austin JS, Stroud RE, Escobar GP et al. Selective spatiotemporal induction of matrix metalloproteinase-2 and matrix metalloproteinase-9 transcription after myocardial infarction. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2006;291(5):H2216–28. DOI: 10.1152/ajp-heart.01343.2005
13. Ky B, French B, Levy WC, Sweitzer NK, Fang JC, Wu AHB et al. Multiple Biomarkers for Risk Prediction in Chronic Heart Failure. *Circulation: Heart Failure*. 2012;5(2):183–90. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.111.965020
14. Bayes-Genis A, Januzzi JL, Gaggin HK, de Antonio M, Motiwala SR, Zamora E et al. ST2 Pathogenetic Profile in Ambulatory Heart Failure Patients. *Journal of Cardiac Failure*. 2015;21(4):355–61. DOI: 10.1016/j.cardfail.2014.10.014
15. Yu J, Oh PC, Kim M, Moon J, Park YM, Lee K et al. Improved early risk stratification of patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention using a combination of serum soluble ST2 and NT-proBNP. *PLoS ONE*. 2017;12(8):e0182829. DOI: 10.1371/journal.pone.0182829
16. O'Donoghue ML, Morrow DA, Cannon CP, Jarolim P, Desai NR, Sherwood MW et al. Multimarker Risk Stratification in Patients With Acute Myocardial Infarction. *Journal of the American Heart Association*. 2016;5(5):e002586. DOI: 10.1161/JAHA.115.002586
17. Khamitova A.F., Dozhdev S.S., Zagidullin Sh.Z., Ionin V.A., Gareeva D.F., Zagidullin N.Sh. Serum biomarkers in heart failure and cardiovascular mortality prediction. *Arterial Hypertension*. 2018;24(1):101–7. [Russian: Хамитова А.Ф., Дождев С.С., Загидуллин Ш.З., Ионин В.А., Гареева Д.Ф., Загидуллин Н.Ш. Значение сыровоточных биомаркеров в прогнозировании развития сердечной недостаточности. *Артериальная гипертензия*. 2018;24(1):101-7]. DOI: 10.18705/1607-419X-2018-24-1-101-107
18. Bobrovskaya E.E., Burova N.N., Kon V.E. Predictors of complications and of unfavorable outcomes in myocardial infarction. *Arterial Hypertension*. 2009;15(5):539–42. [Russian: Бобровская Е.Е., Бурова Н.Н., Кон В.Е. Предикторы осложненного течения и неблагоприятного прогноза у больных с инфарктом миокарда. *Артериальная гипертензия*. 2009;15(5):539-42]. DOI: 10.18705/1607-419X-2009-15-5-539-542

Малютина С. К.¹, Маздорова Е. В.¹, Шапкина М. Ю.¹, Авдеева Е. М.¹,
Маслацов Н. А.¹, Симонова Г. И.¹, Бобак М.², Никитин Ю. П.¹, Рябиков А. Н.¹

¹ «Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины» – филиал ФГБНУ
«Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики» СО РАН, Новосибирск, Россия

² Университетский Колледж Лондона, Лондон, Соединенное Королевство

Профиль медикаментозной терапии у лиц с артериальной гипертензией старше 50 лет в городской российской популяции

Цель	Анализ профиля медикаментозной гипотензивной терапии у лиц с артериальной гипертензией (АГ) в городской популяционной выборке в возрасте 55–84 лет в современный период (2015–2017 гг.).
Материал и методы	АГ лидирует среди факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в связи с высокой распространенностью и серьезным прогнозом. Несмотря на наличие эффективных антигипертензивных препаратов и рекомендаций по лечению АГ, 50% пациентов не достигают целевых уровней артериального давления (АД). Знания по медикаментозной коррекции АГ в российской популяции ограничены, сфокусированы на клинических исследованиях, и с учетом меняющихся подходов к ведению АГ популяционная оценка гипотензивного лечения актуальна. Случайная популяционная выборка мужчин и женщин 55–84 лет (n=3 898) обследована в 2015–2017 гг. в Новосибирске (международный проект «Health, Alcohol and Psychosocial factors in Eastern Europe», НАРПЕЕ). АГ устанавливали при уровнях систолического АД ≥ 140 мм рт. ст. или диастолического АД ≥ 90 мм рт. ст. и/или приеме гипотензивных препаратов в течение последних 2 нед. Оценивали регулярный прием лекарственных препаратов в течение 12 мес с кодированием по Анатомо-терапевтическо-химической классификационной системе (АТХ/АТС).
Результаты	В популяционной выборке 55–84 лет распространенность АГ составила 80,9%, при этом 21,1% лиц с АГ не получали медикаментозную терапию. В числе гипотензивных средств принимали (всего/в составе комбинированной терапии): ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) 42,3%/25,3%, антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА) – 30,3%/18,9%, диуретики – 22,6%/20,4%, блокаторы кальциевых каналов – 20,2%/16,1%, бета-адреноблокаторы – 34,7%/27,6%. Комбинированную терапию принимали 45,7% лиц с АГ. Эффективный контроль АД достигнут у 23,4% лиц с АГ и у 29,6% среди лиц с АГ, получавших гипотензивную терапию. В группе неэффективного контроля АД была ниже пропорция женщин, большая длительность АГ и выше уровень глюкозы в крови по сравнению с аналогичными показателями в группе с эффективным контролем.
Заключение	В городской популяционной выборке 55–84 лет в 2015–2017 гг. эффективный контроль АД достигнут у каждого четвертого участника с АГ и у каждого третьего из лиц с АГ, принимавших гипотензивную терапию. Профиль терапии у лиц с АГ включал рекомендуемые классы препаратов. Но комбинированная терапия применялась недостаточно часто (у 50% лиц с АГ). По частоте применения первое место занимали ингибиторы АПФ, второе – бета-адреноблокаторы, третье – АРА, четвертое – диуретики, пятое – блокаторы кальциевых каналов, что отличается от рекомендуемой (эти препараты стоят на первых местах в рекомендациях, но по фактической частоте применения – занимают 3-ю и 4-ю позиции, этим отличаются от рекомендуемой приоритетности). Не получали гипотензивную терапию 20% лиц с АГ, что существенно влияет на недостаточный контроль АД в популяции.
Ключевые слова	Артериальная гипертензия; гипотензивная терапия; лекарственные средства; популяция; когорта проекта НАРПЕЕ
Для цитирования	Malyutina S. K., Mazdorova E. V., Shapkina M. Yu., Avdeeva E. M., Maslakov N. A., Simonova G. I. et al. The Profile of Drug Treatment in Subjects Aged Over 50 Years With Hypertension in an Urban Russian Population. <i>Kardiologiya</i> . 2020;60(3):21–29. [Russian: Малютина С. К., Маздорова Е. В., Шапкина М. Ю., Авдеева Е. М., Маслацов Н. А., Симонова Г. И. и др. Профиль медикаментозной терапии у лиц с артериальной гипертензией старше 50 лет в городской российской популяции. <i>Кардиология</i> . 2020;60(3):21–29.]
Автор для переписки	Маздорова Екатерина Викторовна. E-mail: mazdorova@mail.ru

Среди факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) артериальная гипертензия (АГ) занимает лидирующее положение в связи с высокой распространенностью и серьезным прогностическим значением [1]. По данным 2015 г., около 1,13 млрд людей в мире страдают АГ [2], что приводит ежегодно к 10 млн смертей от ее осложнений [3]. Увеличение ожидаемой продолжительности жизни населения мира сопровождается старением мировой популяции и большей подверженностью развитию ССЗ [4]. Распространенность АГ с возрастом также увеличивается [5], и к 2025 г. прогнозируется до 1,5 млрд больных АГ [6].

В эпидемиологических, клинических исследованиях и мета-анализах показана независимая связь повышенного уровня артериального давления (АД) с риском развития инфаркта миокарда (ИМ), мозгового инсульта, внезапной смерти, сердечной недостаточности, периферического атеросклероза, хронической болезни почек [7] в широком возрастном диапазоне и разных этнических группах [8, 9]. В то же время доказано положительное влияние снижения АД на частоту развития сердечно-сосудистых осложнений.

Несмотря на наличие рекомендаций по лечению АГ [5, 10, 11] и эффективных и безопасных антигипертензивных препаратов (АГП), контроль АГ весьма труден. По обобщенным данным, около 50% пациентов с АГ не достигают целевых уровней АД [5]. Оценка следования рекомендациям по профилактике ССЗ проводилась в исследованиях EUROASPIRE I-V [12], NHANES [13, 14], ЭССЕ-РФ [15, 16]. Знания по эффективности медикаментозной коррекции АГ в российской популяции получены преимущественно в клинических исследованиях; популяционные исследования требуют оценки в различных регионах и возрастных диапазонах. Поэтому в связи с меняющимися подходами к лечению АГ актуален перманентный мониторинг.

Цель исследования: анализ профиля медикаментозной гипотензивной терапии у лиц с АГ в популяционной выборке (Новосибирск) в возрасте 55–84 лет в современный период (2015–2017 гг.).

Материал и методы

Исследование выполнялось на материале популяционной когорты (международный проект «Детерминанты сердечно-сосудистых заболеваний в Восточной Европе: когортное исследование», проект НАРПЕЕ), г. Новосибирск. Объектом настоящего анализа является выборка участников 3-го скрининга, 2015–2017 гг. (n=3 898, возраст 55–84 года). Исследование одобрено этическим комитетом ФГБУ «НИИ терапии и профилактической медицины» СО РАН. Все участники подписали информированное согласие.

Дизайн настоящей работы – одномоментное («кросс-секционное») исследование. Протокол исследования включал эпидемиологическую оценку ССЗ и факторов риска их развития [17] с использованием стандартизованных опросников (медицинская история АГ и сахарного диабета – СД и их лечения, история ССЗ и других хронических заболеваний, курение, употребление алкоголя, социально-демографические характеристики) и объективных измерений (антропометрия, измерение АД, электрокардиография – ЭКГ, уровни липидов и глюкозы в сыворотке крови).

Уровни АД измеряли трехкратно тонометром Omron M-5 на правой руке в положении сидя после 5-минутного отдыха с 2-минутным интервалом между измерениями, рассчитывали среднее из 3 измерений офисного АД [5]. АГ устанавливали по эпидемиологическим критериям при уровнях систолического АД (САД) ≥ 140 мм рт. ст. или диастолического АД (ДАД) ≥ 90 мм рт. ст. и/или приеме гипотензивных препаратов в течение последних 2 нед. Выделяли принятые в эпидемиологии категории АГ:

- 1) эффективный контроль АД – САД < 140 мм рт. ст. и ДАД < 90 мм рт. ст. на фоне приема гипотензивной терапии в течение последних 2 нед;
- 2) неэффективный контроль АД – САД > 140 мм рт. ст. или ДАД ≥ 90 мм рт. ст. на фоне приема гипотензивной терапии в течение последних 2 нед;
- 3) лица с АГ, не получающие гипотензивную терапию;
- 4) лица, не осведомленные о наличии у них АГ.

Рассчитывали индекс окружности талии и бедер (ОТ/ОБ) и индекс массы тела (ИМТ) по формуле:

$$\text{ИМТ (кг/м}^2\text{)} = \text{масса тела (кг)} / \text{рост}^2 \text{ (м)}.$$

Курящим считали человека, выкуривающего хотя бы 1 сигарету в день. Употребление алкоголя оценивали по опроснику градуированной частоты «Graduated Frequency Questionnaire» (GFR) [18] и выделяли 5 групп по частоте употребления: непьющие, менее 1 раза в месяц, 1–3 раза в месяц, 1–4 раза в неделю, 5 и более раз в неделю.

ЭКГ регистрировали в 12 отведениях на аппарате Cardiax (Венгрия) с кодированием по Миннесотскому коду (МК) [19].

Образцы крови брали натощак, уровни общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛВП) и глюкозы в сыворотке крови измеряли ферментативным методом на автоанализаторе «KoneLab 300». Уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП) рассчитывали по формуле Фридвальда. Пересчет содержания глюкозы в сыворотке крови натощак в показатели глюкозы плазмы (ГП) проводили по формуле Европейской ассоциации по изучению диабета (2007):

$$\text{ГП (ммоль/л)} = -0,137 + 1,047 \times \text{концентрация глюкозы в сыворотке крови (ммоль/л)}.$$

Ишемическую болезнь сердца (ИБС) по эпидемиологическим критериям устанавливали при положительной оценке опросника Rose на выявление стенокардии напряжения или ишемических изменений на ЭКГ (классы 1, 4, и 5 по МК) или наличии в анамнезе ИМ, острого коронарного синдрома, коронарной реваскуляризации (подтвержденных информацией о госпитализации). ССЗ устанавливали при ИБС по указанным критериям или наличии в анамнезе инсульта/транзиторной ишемической атаки (подтвержденных информацией о госпитализации). СД устанавливали при указа-

нии на анамнез СД с лечением и/или при уровне ГП натощак ≥ 7 ммоль/л [20].

Оценивали регулярный прием АГП в течение последних 12 мес без учета дозировки лекарственного средства. Кодирование лекарственных средств проводили по Анатомо-терапевтическо-химической классификационной системе (АТХ/АТС) [21]. В анализ включены препараты первой линии – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА), диуретики, блокаторы кальциевых каналов, бета-адреноблокаторы, а также альфа-адреноблокаторы,

Таблица 1. Характеристика изучаемой популяционной выборки (n=3 881, мужчины и женщины 55–84 лет, Новосибирск)

Показатель	Общая выборка	Мужчины	Женщины	p*
Обследовано	3 881	1 491 (38,42)	2 390 (61,58)	–
Возраст, годы	69,29±6,89	69,02±6,94	69,46±6,85	0,053
САД, мм рт. ст.	145,73±21,31	146,89±20,63	145,0±21,69	0,007
ДАД, мм рт. ст.	83,64±11,38	85,81±11,83	82,27±10,87	<0,001
ЧСС, уд/мин	71,75±11,41	71,35±12,15	72,01±10,91	0,087
ИМТ, кг/м ²	29,48±5,49	27,78±4,59	30,55±5,73	<0,001
ОТ/ОБ	0,90±0,08	0,95±0,07	0,87±0,07	<0,001
ОХС, ммоль/л	5,46±1,19	5,17±1,14	5,65±1,19	<0,001
ХС ЛНП, ммоль/л	3,46±1,06	3,28±0,99	3,58±1,08	<0,001
ХС ЛВП, ммоль/л	1,32±0,39	1,24±0,38	1,38±0,38	<0,001
Триглицериды, ммоль/л	1,49±0,92	1,44±0,89	1,52±0,94	<0,007
ГП, ммоль/л	6,33±1,81	6,41±1,83	6,29±1,8	0,042
АГ, абс. (%)	3138 (80,9)	1163 (78)	1975 (82,6)	<0,001
Лечение АГ (среди лиц с АГ), абс. (%)	2476 (78,9)	761 (65,4)	1715 (86,6)	<0,001
ИБС, %	572±14,9	260±17,6	312±13,2	<0,001
СД, %	800±20,8	297±20,1	503±21,2	0,427
Лечение СД (среди лиц с СД), абс. (%)	469 (58,6)	140 (47,1)	329 (65,4)	<0,001
ССЗ, абс. (%)	768 (20)	336 (22,7)	432 (18,3)	<0,001
Менопауза, абс. (%)	–	–	2356 (98,6)	–
Курение, абс. (%)				
• курящие	713 (18,6)	571 (38,7)	142 (6,0)	<0,001
• бывшие курильщики	512 (13,4)	407 (27,6)	105 (4,5)	
• некурящие	2608 (68)	499 (33,8)	2109 (89,5)	
Частота потребления алкоголя, абс. (%)				
• 2–4 раза в неделю	46 (1,2)	39 (2,6)	7 (0,3)	<0,001
• 1 раз в неделю	412 (10,7)	325 (22)	87 (3,7)	
• 1–3 раза в месяц	835 (21,8)	444 (30,1)	391 (16,6)	
• менее 1 раза в месяц	1606 (41,9)	411 (27,8)	1195 (50,7)	
• непьющие	934 (24,4)	258 (17,5)	676 (28,7)	
Образование, абс. (%)				
• начальное	243 (6,3)	85 (5,7)	158 (6,6)	<0,001
• профессиональное	1060 (27,3)	332 (22,3)	728 (30,5)	
• среднее	1246 (32,1)	476 (31,9)	770 (32,2)	
• высшее	1332 (34,3)	598 (40,1)	734 (30,7)	
Семейный статус, абс. (%)				
• одинокий/ая	1532 (39,9)	229 (15,4)	1303 (55,2)	<0,001
• женат/замужем	2307 (60,1)	1250 (84,6)	1057 (44,8)	

Данные представлены в виде $M \pm SD$ или n (%). p* – сравнение по полу. Для средних показателей – непараметрический критерий Манна–Уитни. САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений; ИМТ – индекс массы тела; ОТ – окружность талии; ОБ – окружность бедер; ОХС – общий холестерин; ХС ЛНП – холестерин липопротеинов низкой плотности; ХС ЛВП – холестерин липопротеинов высокой плотности; ГП – глюкоза плазмы; АГ – артериальная гипертензия; ИБС – ишемическая болезнь сердца; СД – сахарный диабет; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания.

гипотензивные препараты центрального действия, вазодилататоры.

Кодирование проводили 3 кардиолога. Воспроизводимость классов лекарственных средств оценивали попарно двойным слепым методом в 10% случайной подгруппе. Коэффициент согласия Каппа в среднем составил 0,84.

В анализ на первом этапе включены 3 138 лиц с АГ и из них 2 476 с АГ и доступными данными о приеме конкретных препаратов или наличием гипотензивной терапии без указания препарата (недифференцированная терапия). На втором этапе мы исключили из оценки 269 человек, не указавших конкретные препараты (включены 2 207 человек). На третьем этапе исключены еще 27 человек с технически неполным измерением АД, и у 2 182 участников исследования анализировали терапию в группах эффективного и неэффективного лечения АГ.

Статистический анализ полученных данных проведен с помощью пакета программ SPSS v.13.0. Данные представлены в виде средних со стандартным отклонением ($M \pm SD$) и в виде пропорций (%). Частоту признака в группах сравнивали с использованием критерия хи-квадрат Пирсона и критериев Мантеля–Хензеля

и Кохрана. Для количественных сравнений применяли дисперсионный анализ ANOVA. При ненормальном распределении использовали критерий Манна–Уитни. При оценке воспроизводимости кодирования классов лекарственных средств двумя специалистами использовали коэффициент согласия Каппа. Различия считали статистически значимыми при значениях двустороннего $p < 0,05$.

Результаты

Характеристика изучаемой выборки 55–84 лет представлена в табл. 1.

Средний возраст составил 69,3 года и достоверно не различался у мужчин и женщин. Распределение по 10-летним группам было равномерным в декадах 55–64 и 65–74 лет с меньшей долей обследованных в возрасте 75 лет и старше (15%). Мужчины по сравнению с женщинами имели более высокие уровни САД и ДАД ($p = 0,007$ и $p < 0,001$ соответственно), индекс ОТ/ОБ, уровень ГП, более высокую частоту ИБС и ССЗ, курения и регулярного употребления алкоголя ($p < 0,001$ во всех случаях). Женщины по сравнению с мужчинами имели более высокие ИМТ, уровень липидов в крови, более высокую частоту АГ и гипотензивной терапии, сопоставимую распростра-

Таблица 2. Частота применения гипотензивной терапии и распределение основных классов гипотензивных препаратов среди лиц с АГ (популяционная выборка 55–84 лет; $n = 3\,881$)

Показатель	Всего	Мужчины	Женщины	p
Обследовано	3881	1491	2390	
АГ, абс. (%)	3138 (80,9)	1163 (78,0)	1975 (82,6)	<0,001
Гипотензивная терапия среди лиц с АГ (всего), абс. (%)	2476 (78,9)	761 (65,4)	1715 (86,8)	<0,001
Не получают гипотензивную терапию, абс. (%)	662 (21,1)	402 (34,6)	260 (13,2)	<0,001
Доля гипотензивной терапии с указанием лекарственного средства, абс. (%)	2207 (89,1)	659 (86,6)	1548 (90,3)	0,007
Доля недифференцированной гипотензивной терапии, абс. (%)	269 (10,9)	102 (13,4)	167 (9,7)	0,007
Гипотензивная терапия с эффективным контролем АД (среди лиц с АГ всего), абс. (%)	734 (23,4)	174 (15,0)	560 (28,4)	<0,001
Гипотензивная терапия с эффективным контролем АД (среди лиц, получающих лечение), абс. (%)	734 (29,6)	174 (22,9)	560 (32,7)	<0,001
Классы препаратов в общей группе гипотензивной терапии, $n = 2476$				
Комбинированная гипотензивная терапия, абс. (%)	1132 (45,7)	282 (37,1)	850 (49,6)	<0,001
Ингибиторы АПФ всего, абс. (%)	1048 (42,3)	329 (43,2)	719 (41,9)	0,440
в составе комбинированной терапии, абс. (%)	626 (25,3)	166 (21,8)	460 (26,8)	0,010
Антагонисты рецепторов ангиотензина II, абс. (%)	750 (30,3)	164 (21,6)	586 (34,2)	0,000
в составе комбинированной терапии, абс. (%)	468 (18,9)	84 (11,0)	384 (22,4)	<0,001
Блокаторы кальциевых каналов, абс. (%)	501 (20,2)	134 (17,6)	367 (21,4)	0,037
в составе комбинированной терапии, абс. (%)	399 (16,1)	103 (13,5)	296 (17,3)	0,024
Бета-адреноблокаторы, абс. (%)	860 (34,7)	261 (34,3)	599 (34,9)	0,861
в составе комбинированной терапии, абс. (%)	681 (27,6)	183 (24,0)	498 (29,0)	0,013
Диуретики, абс. (%)	559 (22,6)	130 (17,1)	430 (25,1)	<0,001
в составе комбинированной терапии, абс. (%)	505 (20,4)	113 (14,8)	392 (23,6)	<0,001
Гипотензивные центрального действия, абс. (%)	36 (1,5)	5 (0,7)	31 (1,8)	0,029
Альфа-адреноблокаторы, абс. (%)	3 (0,1)	3 (0,4)	0	0,009
Вазодилататоры, абс. (%)	7 (0,3)	1 (0,1)	6 (0,3)	0,349

p – сравнение по полу, критерий хи-квадрат Пирсона.

АГ – артериальная гипертензия; АД – артериальное давление; АПФ – ангиотензинпревращающий фермент.

ненность СД (около 20%) с большей частотой сахароснижающей терапии; чаще имели низкий уровень образования и статус «одиноких» ($p < 0,001$ во всех случаях).

Распространенность АГ в выборке составила 80,9% и была выше у женщин, чем у мужчин (82,6 и 78% соответственно; $p < 0,001$). Гипотензивную терапию получали 78,9% лиц с АГ, женщины чаще, чем мужчины (86,8% против 65,4% соответственно; $p < 0,001$), 21,1% лиц с АГ не получали медикаментозную терапию. Эффективный контроль АД до целевого уровня ($< 140/90$ мм рт. ст.) был достигнут у 23,4% лиц с АГ, у женщин чаще, чем у мужчин (28,4% против 15% соответственно; $p < 0,001$; табл. 2).

Среди лиц с АГ в числе гипотензивных средств принимали (всего/в составе комбинированной терапии): ингибиторы АПФ 42,3%/25,3% обследованных, АРА – 30,3%/18,9%, диуретики – 22,6%/20,4%, блокаторы кальциевых каналов – 20,2%/16,1%, бета-адреноблокаторы – 34,7%/27,6%, прочие классы – от 0,1 до 1,5%. Около 11% пациентов сообщили о приеме гипотензивных средств без указания препарата. Комбинированную гипотензивную терапию принимали 45,7% лиц с АГ и 52,5% среди лиц, указавших конкретные медикаменты (рис. 1). Преобладал прием 2 препаратов (максимально 5), наиболее частыми комбинациями были ингибитор АПФ + бета-адреноблокатор (22,0%), АРА + бета-адреноблокатор (16,2%) и ингибитор АПФ + диуретики (15,2%). Комбинированную терапию женщины использовали чаще, чем мужчины ($p < 0,001$).

В табл. 3 показано сравнение основных классов гипотензивных препаратов в группах с эффективным и неэффективным контролем АД.

Частота применения ингибиторов АПФ ($p = 0,003$) и блокаторов кальциевых каналов ($p = 0,035$) была выше в группе с неэффективным контролем АД, частота их применения в составе комбинированной терапии в группах не различалась. Напротив, в группе с эффективным контролем АД была выше частота применения бета-адреноблокаторов, в том числе в составе комбинаций ($p = 0,009$), и тенденция к большей частоте применения АРА ($p = 0,087$). По частоте приема диуретиков суммарной комбинированной терапии, среднему количеству препаратов и частоте недифференцированной терапии группы с эффективным и неэффективным контролем АД не различались. При оценке факторов, потенциально влияющих на эффективность контроля АД, группы существенно не различались по возрасту, показателям антропометрии и уровню липидов в крови, частоте развития ИБС, СД и ССЗ. Однако в группе неэффективного контроля были достоверно ниже пропорция женщин (67% против 76% соответственно; $p < 0,001$), более длительный анамнез АГ (> 12 лет у 82%; $p < 0,001$) и выше уровень глюкозы в крови ($p = 0,049$).

Обсуждение

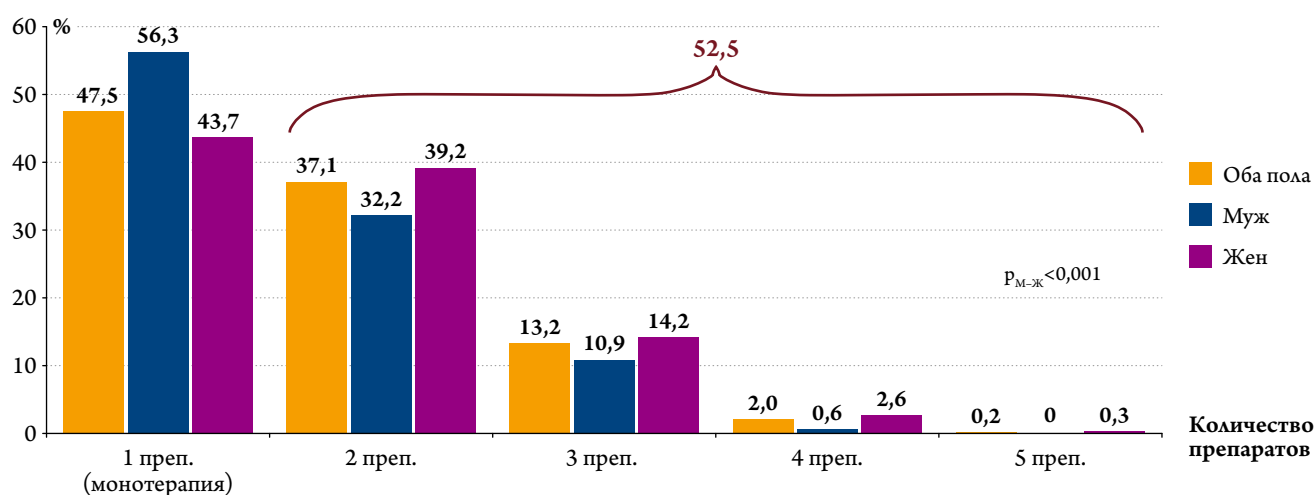
В популяционной выборке мужчин и женщин 55–84 лет (Новосибирск) распространенность АГ состави-

Таблица 3. Частота применения основных классов гипотензивных препаратов в группах с эффективным и неэффективным контролем артериального давления (АД) (популяционная выборка 55–84 лет)

Показатель	Эффективный контроль АД	Неэффективный контроль АД	p
Получают гипотензивную терапию, абс. число	734	1715	–
Указан гипотензивный препарат, абс. (%)	653 (89)	1529 (89,2)	0,890
Недифференцированная гипотензивная терапия, абс. (%)	81 (11)	186 (10,8)	0,890
Классы препаратов среди лиц, указавших лекарственные средства, абс. (%)			
	n=653	n=1529	
Ингибиторы АПФ	278 (42,6)	758 (49,6)	0,003
в составе комбинированной терапии	179 (27,4)	439 (28,3)	0,537
Антагонисты рецепторов ангиотензина II	240 (36,8)	504 (33,0)	0,087
в составе комбинированной терапии	144 (22,1)	322 (21,1)	0,604
БКК	129 (19,8)	365 (23,9)	0,035
в составе комбинированной терапии	107 (16,4)	287 (18,8)	0,189
БАБ	282 (43,2)	569 (37,2)	0,009
в составе комбинированной терапии	228 (34,9)	447 (29,2)	0,009
Диуретики	181 (27,7)	376 (24,6)	0,125
в составе комбинированной терапии	157 (24,0)	346 (22,6)	0,473
Гипотензивные препараты центрального действия	13 (2,0)	23 (1,5)	0,414
Альфа-адреноблокаторы	1 (0,2)	2 (0,1)	0,897
Вазодилататоры	1 (0,2)	6 (0,4)	0,365
Комбинированная гипотензивная терапия	344 (52,7)	777 (50,8)	0,425
Число принимаемых гипотензивных препаратов, М±SD	1,58±0,86	1,59±0,90	0,809

АПФ – ангиотензинпревращающий фермент; БКК – блокаторы кальциевых каналов; БАБ – блокаторы бета-адренорецепторов.

Рисунок 1. Распределение лиц с артериальной гипертензией в зависимости от количества принимаемых гипотензивных препаратов (среди лиц, указавших конкретные препараты, $n=2\,207$)



$p_{\text{м-ж}} < 0,001$ – значение достоверности между пациентами мужского и женского пола.

ла 80,9%. Медикаментозную терапию не получали 20% лиц с АГ. Эффективный контроль АД до целевого уровня ($<140/90$ мм рт. ст.) был достигнут у каждого четвертого в группе с АГ и у каждого третьего среди лиц, принимавших гипотензивную терапию. Женщины эффективно контролировали АД чаще, чем мужчины.

По данным V этапа исследования EUROASPIRE по вторичной профилактике ССЗ в Европе (2016/17) [12], среди пациентов с недавним коронарным событием около 15% лиц с АГ не получали терапии, и только 54% достигали целевого уровня АД. В популяционном исследовании Tromso Study (Норвегия) целевых уровней АД достигали около 50% лиц, перенесших ИМ [22]. По данным NHANES (США) [13], в 2013–2014 гг. в сопоставимых с нашими возрастными группами (40–59 и 60 лет и старше) частота лечения АГ составляла 70,3 и 83% соответственно, эффективный контроль АД – 56,7 и 54,4%. В исследовании ЭССЕ-РФ [16] в 2012–2013 гг. доля эффективного контроля АД среди получающих терапию в сравнимой с нашими данными возрастной группе 55–64 лет была 34,4% у женщин и 24,5% у мужчин. Анализ базы данных NCD Risk Factor Collaboration (123 национальных исследования, выборки 40–79 лет) в период 2011–2017 гг. показал диапазон контроля АД от 26% (Ирландия) до 54% (США) у женщин и от 17% (Ирландия) до 69% (Канада) у мужчин [23].

Наши показатели по отсутствию гипотензивного лечения сопоставимы с данными крупных популяционных исследований и российских клинических регистров ПРОФИЛЬ и РЕКВАЗА [24]. Доля эффективного контроля АД в Новосибирске ожидаемо сопоставима с данными ЭССЕ по 13 регионам России, но в 1,5 раза ниже, чем в EUROASPIRE-V и NHANES. Отчасти это объяс-

нимо сопоставлением общей популяции и выборки пациентов с коронарными событиями в анамнезе в исследовании EUROASPIRE-V.

При оценке гипотензивной терапии в современной российской популяции среди лиц с АГ ингибиторы АПФ принимали более 40%, АРА и бета-адреноблокаторы – каждый третий, диуретики и блокаторы кальциевых каналов – каждый пятый. Комбинированную терапию принимали только около 50% лиц с АГ. Профиль гипотензивной терапии в нашей выборке включал основные 5 классов препаратов, определенных рекомендациями по лечению АГ [5, 10, 11]. Однако доля комбинированной терапии была недостаточной и существенно ниже, чем в клинических регистрах ПРОФИЛЬ и РЕКВАЗА [24], и включала 3 препарата только в 13% случаев против 25–26% по данным клиник. В популяционной выборке применение бета-адреноблокаторов при АГ по частоте было на втором месте после ингибиторов АПФ (что может объясняться сочетанием с ИБС), а применение диуретиков – на 4-м месте. В исследовании ЭССЕ в 2012–2013 гг. [16] аналогично лидировали ингибиторы АПФ, была сопоставимой с нашими данными частота применения бета-адреноблокаторов и блокаторов кальциевых каналов, выше частота приема диуретиков (около 30%) и несколько ниже – АРА (14%).

В группе неэффективного контроля АД частота применения ингибиторов АПФ и блокаторов кальциевых каналов была на 4–6% выше, чем в группе эффективного контроля, а в составе комбинированной терапии не различалась. Частота приема бета-адреноблокаторов, в том числе в составе комбинированной терапии, была на 5–6% выше в группе с эффективным контролем АД. В группе эффективного контроля была ожидаемо выше

частота применения АРА в виде монотерапии. По частоте применения диуретиков, суммарной комбинированной терапии и среднему количеству препаратов различий в зависимости от эффективности контроля АД мы не выявили.

Учитывая схожесть профиля гипотензивной терапии в двух группах, мы проанализировали другие факторы, способные влиять на эффективность контроля АД. Группы с эффективным и неэффективным контролем АД существенно не различались по возрасту, показателям антропометрии и уровню липидов в крови, частоте развития ИБС, СД и ССЗ. Однако в группе неэффективного контроля была достоверно ниже доля женщин, более длительно страдающих АГ, и выше уровни глюкозы в крови. Большая приверженность женщин к гипотензивной терапии в нашей выборке согласуется с данными ряда исследований [14, 25], в то же время в Tromso Study контроль АД после ИМ был выше у мужчин [22], в исследовании NHANES (2013–2014 гг.) приоритет женщин наблюдался только в группе пациентов младше 40 лет [13]. Причины разнонаправленных гендерных зависимостей могут быть связаны с лучшей «заботой о здоровье» у женщин без ССЗ или в молодом возрасте, чем у мужчин [13], но после ИМ описан более регулярный контроль факторов риска у мужчин [22]. Влияние длительного анамнеза АГ на неэффективность контроля может быть связано с выраженной степенью АГ, коморбидностью, ограничивающей терапию у пожилых [13, 26], поражением органов-мишеней, осложнениями [27]. Так, для нового индикатора «времени с целевым уровнем АД» (Time at Target, TITRE) показана ассоциация со снижением риска развития ССЗ на 70–75% [28].

Связи метаболических нарушений с неэффективным лечением АГ хорошо описаны [13, 25, 29, 30]. В нашей выборке неэффективное лечение АГ сопровождалось более высоким уровнем глюкозы в плазме крови без достоверной связи с ожирением. Это может быть связано с возрастом выборки (55–84 лет), тогда как ассоциация АГ и ожирения более выражена у молодых. Например, в исследовании NHANES риск развития ожирения среди больных АГ был в 2,8 раза выше у молодых по сравнению с группой старше 40 лет [13].

Ограничения исследования

Исследование имеет ряд ограничений. Так, уровень АД измеряли на одном визите, что может влиять на идентификацию АГ. Однако стандартизованное трехкратное измерение АД и дублирующие вопросы о лечении минимизируют это ограничение. Использовали самооценку анамнеза АГ и профиля терапии, что может быть источником погрешностей. Однако 90% лиц, получающих

Роксера®

розувастатин
5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг

Верный курс на снижение риска

ПРОДЛЕВАЯ
МОЛОДОСТЬ
сосудов



Показания к применению:*

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

* Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Роксера®

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников

Заказчик размещения рекламы ООО «КРКА ФАРМА»
125212, г. Москва, Головинское шоссе, д. 5, корп. 1
Тел.: (495) 981-10-95, факс: (495) 981-10-91.
e-mail: info.ru@krka.biz, www.krka.ru

гипотензивную терапию, назвали лекарственные средства, кодирование по АТХ/АТС проводили 3 кардиолога, в 10%-й группе использовали двойной слепой метод (коэффициент согласия 0,84); это позволяет исключить существенные погрешности результатов. В популяции мы не имели возможности учитывать режим и дозировку лекарственных средств, но это не влияло на оценку профиля препаратов. Анализ в выборке преимущественно пожилого возраста ограничивает генерализацию результатов, но ввиду наибольшей распространенности АГ в старшем возрасте результаты информативно отражают профиль гипотензивной терапии в более подверженной АГ части популяции.

Работа имеет новизну и преимущества. Так, имеются единичные российские популяционные исследования, посвященные оценке антигипертензивной терапии в 2012–2013 гг. [16], а наш анализ продолжил мониторинг в современный период. Анализ подтвердил недостаточный контроль АГ у 70% лиц с АГ в возрасте 55–84 лет. Новые данные показали, что профиль основных классов гипотензивных препаратов в российской популяции соответствует рекомендациям по лечению АГ, но доля комбинированной терапии недостаточна, и профиль препаратов отличается от рекомендуемой приоритетности за счет недостаточного назначения диуретиков. БОльшая вероятность неэффективного контроля обнаружена у мужчин, пациентов, длительно страдающих АГ, и лиц с метаболическими нарушениями.

Заключение

В российской популяционной выборке 55–84 лет в 2015–2017 гг. эффективный контроль артериального давления был достигнут у каждого четвертого участника с артериальной гипертензией и у каждого третьего из принимавших гипотензивную терапию. Неэффективный контроль артериального давления чаще имели

мужчины, пациенты, длительно страдающие артериальной гипертензией, и лица с метаболическими нарушениями. Профиль основных классов гипотензивной терапии у лиц с артериальной гипертензией соответствовал современным рекомендациям, но комбинированную терапию принимали только около 50% лиц с артериальной гипертензией, и ее доля недостаточна. По частоте применения первое место занимали ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, второе – бета-адреноблокаторы, третье – антагонисты рецепторов ангиотензина II, четвертое – диуретики, пятое – блокаторы кальциевых каналов. Не получали гипотензивную терапию 20% лиц с артериальной гипертензией, что существенно влияет на недостаточный контроль артериального давления в популяции.

Благодарности

Авторы выражают благодарность с. н. с., к. б. н. Е. Г. Вережкину за подготовку базы данных; Prof. H. Pikhart, Dr. A. Peasey, Ass. Prof. M. V. Holmes и Dr J. Hubacek за советы при планировании исследования и рекомендации по оформлению статьи.

Финансирование

Проект НАPIEE поддержан грантом Wellcome Trust (081081AIA), обследование 2015–2017 гг. поддержано грантом РФ №14-045-00030-П и бюджетом РАН (0324-2018-0001). Настоящий анализ поддержан грантом РФФИ №19-013-00954.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Статья поступила 10.11.19

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 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. Av. at: http://ish-world.com/downloads/pdf/global_brief_hypertension.pdf]
- Zhou B, Bentham J, Di Cesare M, Bixby H, Danaei G, Cowan MJ et al. Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19.1 million participants. The Lancet. 2017;389(10064):37–55. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31919-5
- 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
- World Health Organization. European health for all database (HFA-DB) [electronic resource]. 2005. [Av. at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/108565>]
- Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. Journal of Hypertension. 2018;36(10):1953–2041. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001940
- Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. The Lancet. 2005;365(9455):217–23. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)17741-1
- Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R, Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. Lancet (London, England). 2002;360(9349):1903–13. PMID: 12493255
- Vishram JKK, Borglykke A, Andreassen AH, Jeppesen J, Ibsen H, Jørgensen T et al. Impact of Age on the Importance of Systolic and Diastolic Blood Pressures for Stroke Risk: The MONICA, Risk, Genetics, Archiving, and Monograph (MORGAM) Project. Hypertension. 2012;60(5):1117–23. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.201400

9. Brown D, Giles W, Greenlund K. Blood Pressure Parameters and Risk of Fatal Stroke, NHANES II Mortality Study. *American Journal of Hypertension*. 2007;20(3):338–41. DOI: 10.1016/j.amjhyper.2006.08.004
10. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;71(19):e127–248. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.11.006
11. Chazova I.E., Zhernakova Yu.V. Clinical guidelines Diagnosis and treatment of arterial hypertension. *Systemic Hypertension*. 2019;16(1):6–31. [Russian: Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Системные гипертензии. 2019;16(1):6–31]. DOI: 10.26442/2075082X.2019.1.190179
12. Kotseva K, De Backer G, De Bacquer D, Rydén L, Hoes A, Grobbee D et al. Lifestyle and impact on cardiovascular risk factor control in coronary patients across 27 countries: Results from the European Society of Cardiology ESC-EORP EUROASPIRE V registry. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2019;26(8):824–35. DOI: 10.1177/2047487318825350
13. Zhang Y, Moran AE. Trends in the Prevalence, Awareness, Treatment, and Control of Hypertension Among Young Adults in the United States, 1999 to 2014. *Hypertension*. 2017;70(4):736–42. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09801
14. Joffres M, Falaschetti E, Gillespie C, Robitaille C, Loustalot F, Poulter N et al. Hypertension prevalence, awareness, treatment and control in national surveys from England, the USA and Canada, and correlation with stroke and ischaemic heart disease mortality: a cross-sectional study. *BMJ Open*. 2013;3(8):e003423. DOI: 10.1136/bmjopen-2013-003423
15. Muromtseva G.A., Kontsevaya A.V., Konstantinov V.V., Artamonova G.V., Gatagonova T. M., Duplyakov D.V. et al. The prevalence of non-infectious disease risk factors in the Russian population in 2012–2013. Results of the ESSE-RF study. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2014;13(6):4–11. [Russian: Муромцева Г.А., Концевая А.В., Константинов В.В., Артамонова Г.В., Гагагонова Т.М., Дуляков Д.В. и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012–2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014;13(6):4–11]. DOI: 10.15829/1728-8800-2014-6-4-11
16. 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., Гагагонова Т.М. и др. Артериальная гипертензия среди лиц 25–64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль по материалам исследования ЭССЕ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014;13(4):4–14]. DOI: 10.15829/1728-8800-2014-4-4-14
17. Peasey A, Bobak M, Kubinova R, Maljutina S, Pajak A, Tamosiunas A et al. Determinants of cardiovascular disease and other non-communicable diseases in Central and Eastern Europe: Rationale and design of the HAPIEE study. *BMC Public Health*. 2006;6(1):255. DOI: 10.1186/1471-2458-6-255
18. Rehm J. Measuring Quantity, Frequency, and Volume of Drinking. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. 1998;22(s2):4s–14s. DOI: 10.1111/j.1530-0277.1998.tb04368.x
19. *Cardiovascular Survey Methods*. Rose GA, editor - Genève: WHO;1984. - 188 p. ISBN 978-92-4-240056-4
20. Rydén L, Grant PJ, Anker SD, Berne C, Cosentino F, Danchin N et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *European Heart Journal*. 2013;34(39):3035–87. DOI: 10.1093/eurheartj/eh108
21. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC Index with DDDs. [Internet] Available at: https://www.whocc.no/atc-ddd-index_and_guidelines/atc-ddd-index/
22. Hopstock LA, Eggen AE, Løchen M-L, Mathiesen EB, Nilsen A, Njølstad I et al. Blood pressure target achievement and antihypertensive medication use in women and men after first-ever myocardial infarction: the Tromsø Study 1994–2016. *Open Heart*. 2018;5(1):e000746. DOI: 10.1136/openhrt-2017-000746
23. 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
24. Martsevich S.Yu., Lukina Yu.V., Zagrebelnyy A.V., Loukianov M.M., Vorobyev A.N., Pravkina E.A. et al. Combined Antihypertensive Therapy in Real Clinical Practice. Focus on Fixed Combinations of Antihypertensive Drugs (According to the Data of Outpatient Registries RECVASA and PROFILE). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2017;13(3):323–9. [Russian: Марцевич С.Ю., Лукина Ю.В., Загребельный А.В., Лукьянов М.М., Воробьев А.Н., Правкина Е.А. и др. Комбинированная антигипертензивная терапия в реальной клинической практике. Фокус на фиксированные комбинации антигипертензивных препаратов (по данным амбулаторных регистров РЕКВАЗА и ПРОФИЛЬ). Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2017;13(3):323–9]. DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-3-323-329
25. Shalnova S.A., Konradi A.O., Balanova Yu.A., Deev A.D., Imaeva A.E., Muromtseva G.A. et al. What factors do influence arterial hypertension control in Russia. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2018;17(4):53–60. [Russian: Шальнова С.А., Конради А.О., Баланова Ю.А., Деев А.Д., Имаева А.Э., Муромцева Г.А. и др. Какие факторы влияют на контроль артериальной гипертензии в России. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2018;17(4):53–60]. DOI: 10.15829/1728-8800-2018-4-53-60
26. Egan BM, Zhao Y, Axon RN, Brzezinski WA, Ferdinand KC. Uncontrolled and Apparent Treatment Resistant Hypertension in the United States, 1988 to 2008. *Circulation*. 2011;124(9):1046–58. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.030189
27. Kim T-H, Yang P-S, Yu HT, Jang E, Shin H, Kim HY et al. Effect of hypertension duration and blood pressure level on ischaemic stroke risk in atrial fibrillation: nationwide data covering the entire Korean population. *European Heart Journal*. 2019;40(10):809–19. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy877
28. Chung S-C, Pujades-Rodriguez M, Duyx B, Denaxas SC, Pasea L, Hingorani A et al. Time spent at blood pressure target and the risk of death and cardiovascular diseases. *PLOS ONE*. 2018;13(9):e0202359. DOI: 10.1371/journal.pone.0202359
29. Sakboonyarat B, Mungthin M. Prevalence and associated factors of uncontrolled hypertension among Thai patients with hypertension: A nationwide cross-sectional survey. *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique*. 2018;66(5):S310–1. DOI: 10.1016/j.respe.2018.05.194
30. Shalnova S.A., Deev A.D., Balanova Yu.A., Kapustina A.V., Imaeva A.E., Muromtseva G.A. et al. Twenty years trends of obesity and arterial hypertension and their association in Russia. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2017;16(4):4–10. [Russian: Шальнова С.А., Деев А.Д., Баланова Ю.А., Капустина А.В., Имаева А.Э., Муромцева Г.А. и др. Двадцатилетние тренды ожирения и артериальной гипертензии и их ассоциации в России. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2017;16(4):4–10]. DOI: 10.15829/1728-8800-2017-4-4-10

Канорский С. Г., Полищук Л. В.

ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия

КОНТРОЛЬ ЧАСТОТЫ ЖЕЛУДОЧКОВЫХ СОКРАЩЕНИЙ ПРИ ПОСТОЯННОЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ: КАРДИОПРОТЕКЦИЯ И ТКАНЕВАЯ ГЕМОДИНАМИКА

Цель	Оценка степени повреждения миокарда и тканевой гемодинамики у пожилых пациентов с постоянной фибрилляцией предсердий (ФП) в зависимости от достигнутого диапазона частоты желудочковых сокращений (ЧЖС).
Материал и методы	Проведено проспективное рандомизированное слепое исследование, включавшее 75 пациентов в возрасте ≥ 60 лет с постоянной ФП. В качестве терапии, урежающей ЧЖС, всем пациентам был назначен бисопролол. Пациентов рандомизировали в 2 группы методом перестановки блоков (permuted blocks design) по диапазону целевой ЧЖС в покое: 1-я группа – 60–79 уд./мин ($n=38$), 2-я группа – 80–100 уд./мин ($n=37$). Все пациенты также получали периндоприл и аписабан. Оценивались уровень тропонина I высокочувствительным методом (вчТн), параметры тканевой гемодинамики – средняя скорость кровотока (V_m) и пульсационный индекс (PI) – методом высокочастотной ультразвуковой доплеровской флоуметрии, эхокардиографические показатели ремоделирования левых отделов сердца – исходно и через 6 мес контроля ЧЖС.
Результаты	Средний возраст пациентов составил 74 ± 7 лет. Медиана [25-й процентиль; 75-й процентиль] исходного уровня вчТн: 10,2 [5,25; 21,2] нг/л в 1-й и 10,3 [5,4; 20,4] нг/л во 2-й группе ($p=0,91$). Целевой диапазон ЧЖС был достигнут у 89,5% пациентов 1-й и 100% – 2-й группы. ЧЖС покоя через 6 мес: 70 ± 4 уд./мин в 1-й группе ($n=34$) и 88 ± 5 уд./мин во 2-й группе ($n=37$) ($p_1, p_2 < 0,001$). По данным эхокардиографии, значительного прогрессирования ремоделирования миокарда не наблюдалось. Уровень вчТн достоверно снижался в обеих группах, но более выражено – в 1-й группе: до $8,0$ [4,13; 17,23; $p_1 < 0,001$] нг/л против $9,2$ [4,8; 17,5] нг/л во 2-й группе ($p_1, p_2 < 0,001$). Выявлена слабая прямая корреляция степени снижения ЧЖС и уровня вчТн ($r_s=0,44$; $p=0,009$ в 1-й и $r_s=0,41$; $p=0,01$ во 2-й группе), коэффициент регрессии в 1-й группе 0,78 при 95% доверительном интервале (ДИ) от 0,21 до 1,3 ($p=0,009$), во 2-й группе – 0,14, 95% ДИ от 0,04 до 0,24 ($p=0,007$). V_m увеличивалась до $2,93 \pm 0,10$ ($p < 0,001$) и $3,21 \pm 0,09$ см/с ($p < 0,001$), PI снижался до $1,42 \pm 0,03$ усл. ед. ($p < 0,001$) и $1,34 \pm 0,02$ усл. ед. ($p < 0,001$) в 1-й и 2-й группах соответственно.
Заключение	При терапии для контроля ЧЖС у пациентов с постоянной ФП старше 60 лет наблюдается положительная динамика показателей повреждения миокарда (вчТн) и тканевой гемодинамики (V_m и PI). Это показывает возможность применения данных параметров при дальнейшем совершенствовании тактики ведения таких пациентов.
Ключевые слова	Постоянная фибрилляция предсердий; частота желудочковых сокращений; высокочувствительный тропонин I; параметры тканевой гемодинамики
Для цитирования	Kanorskii S. G., Polischuk L. V. Control of Ventricular Rate in Permanent Atrial Fibrillation: Cardio-protection and Tissue Hemodynamics. Kardiologiya. 2020;60(3):30–36. [Russian: Канорский С. Г., Полищук Л. В. Контроль частоты желудочковых сокращений при постоянной фибрилляции предсердий: кардиопротекция и тканевая гемодинамика. Кардиология. 2020;60(3):30–36.]
Автор для переписки	Канорский Сергей Григорьевич. E-mail: kanorskysg@mail.ru

Контроль частоты желудочковых сокращений (ЧЖС) остается возможной долгосрочной терапевтической стратегией при ведении пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП). Данных об оптимальных параметрах контроля ЧЖС, полученных из рандомизированных контролируемых исследований, в настоящее время недостаточно для формулирования рекомендаций в этой области класса I и уровня доказательности A. Принятое в руководстве Европейского общества кардиологов (ESC) по лечению пациентов с ФП [1] положение о ЧЖС < 110 уд./мин («мягкий контроль частоты») в качестве стартовой целевой ча-

стоты для терапии контроля ЧЖС основано на результатах исследований RACE II (RAte Control Efficacy in Permanent Atrial Fibrillation II) [2, 3] и AFFIRM (Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management) [4]. В целевом обновлении Американской кардиологической ассоциации (АНА)/Американской коллегии кардиологов (ACC)/Общества ритма сердца (HRS) от 2019 г. для Руководства АНА/ACC/HRS от 2014 г. по ведению пациентов с ФП [5] не затронут раздел о контроле ЧЖС в связи с отсутствием результатов исследований, клинически значимо изменяющих представления об этом направлении в лечении пациен-

тов с ФП. Таким образом, эксперты АНА/АСС/НРС предлагают в качестве основных положений стратегию контроля частоты с ЧЖС покоя <80 уд/мин для уменьшения симптомов ФП (класс Па, уровень доказательности В) и стратегию мягкого контроля (ЧЖС покоя <110 уд/мин) для пациентов без симптомов с сохраненной систолической функцией левого желудочка – ЛЖ (класс Пб, уровень доказательности В). Для пациентов с ФП и хронической сердечной недостаточностью (ХСН) эксперты ESC отмечают как возможный диапазон ЧЖС от 60 до 100 уд/мин [6], основываясь на доступных данных [4, 7–9]. При этом как в рекомендациях ESC, так и в руководстве АНА/АСС/НРС подчеркивается необходимость дальнейших исследований в этой области.

Поиск новых направлений изучения указанной проблемы для оптимизации врачебных решений при контроле ЧЖС у больных с ФП приводит к необходимости оценки гемодинамики в терминальном звене сосудистой сети для выявления предпосылок к ишемическим нарушениям головного мозга [10], что особенно важно при ведении пациентов пожилого возраста. Кроме того, актуально изучение воздействия различных режимов терапии для контроля ЧЖС при ФП на показатели повреждения миокарда.

Цель исследования: оценить степень повреждения миокарда и тканевую гемодинамику у пожилых пациентов с постоянной ФП в зависимости от достигнутого диапазона ЧЖС.

Материал и методы

В исследование были включены 75 пациентов в возрасте 61–85 лет с постоянной ФП на фоне гипертонической болезни и/или постоянной ФП как проявлением известной стабильной ишемической болезни сердца (ИБС) без стенокардии (категория больных с хроническим коронарным синдромом – «пациенты без симптомов или с симптомами >1 года после первоначального диагноза или реваскуляризации» согласно рекомендациям ESC от 2019 г. по диагностике и лечению хронических коронарных синдромов [11]), которым требовалась коррекция терапии для контроля ЧЖС (2b, 3 класс по модифицированной шкале European Heart Rhythm Association).

Критерии включения в исследование:

- 1) наличие постоянной ФП без планирования кардиоверсии, медикаментозной антиаритмической терапии или абляции;
- 2) возраст >60 лет;
- 3) подписанное информированное согласие пациента на участие в исследовании.

Критерии исключения:

- 1) непереносимость/противопоказания к назначению бета-адреноблокаторов, ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), пероральных антикоагулянтов;
- 2) неконтролируемая артериальная гипертензия;

- 3) данные о наличии дополнительных путей проведения в сердце в анамнезе;
- 4) модифицируемые состояния, способствующие развитию ФП (гипотиреоз, тиреотоксикоз);
- 5) абляция атриовентрикулярного узла, ритм электрокардиостимулятора, планируемая имплантация электрокардиостимулятора;
- 6) необходимость назначения комбинированной терапии для достижения ЧЖС в целевом диапазоне;
- 7) стенокардия, признаки ишемии на электрокардиограмме (ЭКГ) или новые зоны снижения сократимости миокарда по данным эхокардиографии (ЭхоКГ);
- 8) декомпенсация ХСН с внутривенным введением инотропных препаратов, вазодилататоров или диуретиков в течение 14 дней до рандомизации;
- 9) инфаркт миокарда в течение 1 года перед включением в исследование;
- 10) миокардит, перикардит, проведенная/планируемая трансплантация сердца;
- 11) гипертрофическая кардиомиопатия;
- 12) хирургическое вмешательство в течение 3 мес до рандомизации;
- 13) терапия, замещающая функцию почек.

Исследование одобрено независимым этическим комитетом при ФГБОУ ВО «КубГМУ» Минздрава России.

Все пациенты в качестве терапии, урежающей ЧЖС, принимали селективный блокатор бета₁-адренорецепторов биспролол с титрацией дозы для достижения ЧЖС покоя в рекомендованном ESC диапазоне 60–100 уд/мин [6]. Пациентов рандомизировали в 2 группы методом перестановки блоков (permuted blocks design) по диапазону целевой ЧЖС в покое: 1-я группа – 60–79 уд/мин (n=38), 2-я группа – 80–100 уд/мин (n=37).

ЧЖС покоя в обеих группах исходно, в период титрации дозы биспролола, а также во время контрольных посещений (через 3 и 6 мес) оценивали по данным ЭКГ в 12 отведениях (после отдыха в положении лежа в течение 3 мин). В конце периода титрации, после достижения ЧЖС в целевом диапазоне, в 1-й группе осуществляли контроль ЧЖС при суточном мониторинге ЭКГ (комплекс «Миокард-Холтер», Россия) для исключения брадикардии. При необходимости суточное мониторирование ЭКГ повторяли в ходе наблюдения (при снижении ЧЖС, требующем коррекции дозы бета-адреноблокатора). В случае невозможности достижения целевого диапазона ЧЖС при приеме биспролола, необходимости кардиоверсии, абляции пациентов исключали из исследования.

Пациенты обеих групп получали ингибитор АПФ периндоприл в дозе, зависевшей от достигавшегося уровня артериального давления и переносимости лечения, и пероральный антикоагулянт апиксабан в дозе, корректируемой согласно инструкции препарата.

Таблица 1. Сравнительная характеристика групп пациентов

Показатель	1-я группа (n=38)	2-я группа (n=37)	p
Возраст, годы (M±SD)	73,6±7,5	73,9±7,0	0,890
Доля пациентов мужского пола, %	65,8	67,6	0,870
Длительность постоянной ФП, годы Ме [25-й процентиль; 75-й процентиль]	4 [2,25; 5,75]	4 [3; 5]	0,693
Артериальная гипертензия, %	84,2	83,8	0,960
ИМ в анамнезе, %	18,4	16,2	0,805
Сахарный диабет 2-го типа, %	15,8	13,5	0,781
Балл по шкале CHA ₂ DS ₂ -VASc (M±SD)	4,4±1,7	4,4±1,6	0,976
Систолическое АД, мм рт. ст. (M±SD)	151,2±18,5	150,1±15,4	0,791
Диастолическое АД, мм рт. ст. (M±SD)	86,6±10,4	89,6±10,2	0,216
Исходная ЧЖС, уд./мин (M±SD)	98±7	99±7	0,733
Класс по модифицированной шкале симптомов EHRA, %			
• 2b	39,5	40,5	0,571
• 3	60,5	59,5	
ФК ХСН по NYHA, %			
• I	5,3	8,1	0,869
• II	57,9	54,1	
• III	36,8	37,8	
NT-proBNP, нг/л Ме [25-й процентиль; 75-й процентиль]	1530 [982; 1834]	1562 [1096; 1894]	0,862
Размер ЛП по длинной оси, мм (M±SD)	46,3±4,7	46,2±3,0	0,913
Максимальный объем ЛП/ППТ, мл/м ² (M±SD)	43,4±4,1	42,8±3,7	0,508
КДР ЛЖ, мм (M±SD)	53,4±5,8	53,3±3,0	0,854
КДО ЛЖ/ППТ, мл/м ² (M±SD)	44,2±4,5	43,4±5,2	0,478
ФВ ЛЖ, % (M±SD)	51,6±3,5	51,3±4,2	0,737
Максимальная скорость трикуспидальной регургитации (постоянноволновой доплер), м/с (M±SD)	2,93±0,31	2,89±0,28	0,559
e' септальная, см/с (M±SD)	7,2±2,0	7,0±1,8	0,651
e' латеральная, см/с (M±SD)	8,1±1,7	7,9±2,3	0,669
E/e' средняя (M±SD)	15,1±1,9	15,4±2,1	0,518
Препараты			
• биспролол, мг/сут (M±SD)	5,3±0,8	2,5±1,0	<0,001
• периндоприл, мг/сут (M±SD)	2,8±0,8	3,6±1,3	0,002
• аликсбан, мг/сут (M±SD)	9,2±1,8	9,1±2,0	0,821
• диуретики, %	71,1	70,3	0,941
• статины, %	39,5	40,5	0,925
• антагонисты минералокортикоидных рецепторов, %	63,2	64,9	0,883

ФП – фибрилляция предсердий; ИМ – инфаркт миокарда; АД – артериальное давление; ЧЖС – частота желудочковых сокращений; EHRA – European Heart Rhythm Association; ФК – функциональный класс; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; NYHA – New York Heart Association; NT-proBNP – N-концевой пропептид мозгового натрийуретического гормона; ЛП – левое предсердие; ППТ – площадь поверхности тела; КДР ЛЖ – конечный диастолический размер левого желудочка; КДО ЛЖ – конечный диастолический объем левого желудочка; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; e' – скорости септальной и латеральной стенок фиброзного кольца митрального клапана в фазу раннего диастолического наполнения; E – максимальная скорость раннего быстрого наполнения ЛЖ.

Выполняли трансторакальную ЭхоКГ в В-режиме (ультразвуковой сканер UGEО H60-RUS), с датчиком 3,5 МГц по стандартной методике [12]. Оценивали ЭхоКГ-показатели предсердного и желудочкового ремоделирования – размер и объем левого предсердия (ЛП), конечный диастолический размер (КДР) ЛЖ. Переднезадний линейный размер ЛП измеряли в конце систолы ЛЖ из парастернальной позиции по длинной оси. Определение линейного размера дополняли оценкой максимального объема ЛП в конце систолы желудочков биплановым методом дисков (модифицированный метод Симпсона) с использованием четырех- и двухкамерной апикальных позиций [12], объем ЛП индексировали по площади поверхности тела (ППТ, рассчитывалась по формуле Мостеллера). КДР ЛЖ измеряли парастернально по длинной оси. Кроме того, оценивали конечный систолический и диастолический объемы (КСО, КДО) ЛЖ – из апикальной позиции в четырех- и двухкамерном сечениях биплановым методом дисков, рассчитывали фракцию выброса (ФВ) ЛЖ: (КДО ЛЖ – КСО ЛЖ)/КДО ЛЖ [12]. ФВ ЛЖ не рассматривали в качестве показателя ремоделирования в связи с возможной неточностью определения на фоне ФП, особенно при высокой ЧЖС, поэтому ее динамику не включали в анализ. Приводятся только полученные при исходном обследовании данные. В исходную характеристику также включены доплерографические показатели диастолической дисфункции, определяемые на фоне ФП согласно рекомендациям Европейской ассоциации сердечно-сосудистой визуализации (EACVI) и Американского эхокардиографического общества (ASE) [13] (см. табл. 1). Раннюю диастолическую скорость движения фиброзного кольца митрального клапана (e') на уровне межжелудочковой перегородки и боковой стенки измеряли при импульсно-волновом тканевом доплеровском исследовании из апикальной четырехкамерной позиции, вычисляли усредненную e' [13]. Клиническую симптоматику ХСН определяли по шкале оценки клинического состояния больного ХСН (в модификации В.Ю. Мареева) [14].

Повреждение миокарда оценивали по уровню тропонина I, определявшемуся высокочувствительным методом – вчТн (анализатор «ARCHITECT i2000SR» 99-й процентиль 12 нг/л). Параметры тканевой гемодинамики оценивали по средней скорости кровотока (Vm) и величине пульсационного индекса (PI) на тканевом уровне (сосуды ногтевого валика), определявшихся методом высокочастотной ультразвуковой доплеровской флоуметрии («Минимакс-Доплер К» 20 МГц), имеющим ряд отличий от лазерной доплеровской флоуметрии, определяемых свойствами волн, используемых в этих методах [15]. Согласно принятой методике [15, 16], датчик устанавливали на дистальной фаланге II пальца правой кисти под углом 60° без сдавления кожи, с визуальным и акустическим контролем правильности расположения датчика. PI рассчитывали по формуле:

$$PI = ((V_{ps} - V_d)) / V_m,$$

где V_{ps} – пиковая систолическая скорость кровотока, V_d – конечная диастолическая скорость кровотока [17].

Сравнивали показатели повреждения миокарда и тканевой гемодинамики, а также эхокардиографические данные ремоделирования предсердий и желудочков перед рандомизацией и через 6 мес контроля ЧЖС в целевых диапазонах.

Статистический анализ выполнен с помощью программы SPSS Statistics версии 25.0. Данные представлены как среднее значение \pm стандартное отклонение ($M \pm SD$) или медиана и межквартильный интервал – Ме [25-й процентиль; 75-й процентиль] в соответствии с распределением данных для непрерывных переменных и частоты выявления (%) для категориальных переменных. Различия между непрерывными данными с нормальным распределением в группах анализировали с использованием t-критерия Стьюдента соответственно для зависимых и независимых выборок. Для сравнения непрерывных данных с распределением, отличным от нормального, применяли U-критерий Манна–Уитни для независимых выборок и тест Вилкоксона для зависимых выборок; для сопоставления категориальных данных использовали критерий хи-квадрат и точный критерий Фишера. Наличие корреляций между показателями оценивали с помощью коэффициента корреляции Спирмена (r_s), строили диаграмму рассеяния с нанесением линии линейной регрессии по методу наименьших квадратов. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

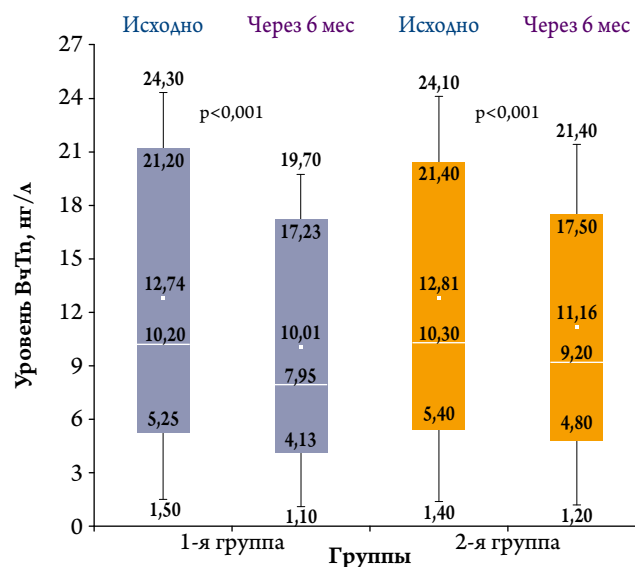
Результаты

Исходные значения изучавшихся показателей в группах оказались сопоставимыми. Медиана [25-й процентиль; 75-й процентиль] уровня вчТн до рандомизации составляла 10,2 [5,25; 21,2] нг/л в 1-й группе и 10,3 [5,4; 20,4] нг/л во 2-й группе ($p=0,91$). В целом 48% пациентов, включенных в исследование, имели повышенный уровень вчТн (выше 99-го перцентиля). V_m в 1-й группе составляла $2,89 \pm 0,10$ см/с, во 2-й группе – $2,90 \pm 0,07$ см/с ($p=0,49$), PI – $1,43 \pm 0,03$ и $1,43 \pm 0,02$ усл. ед. ($p=0,22$) соответственно. Другие ключевые характеристики пациентов в сравнивавшихся группах статистически значимо не различались (см. табл. 1). В исследовании приняли участие пациенты с ХСН и сохраненной или промежуточной ФВ ЛЖ, диагностированными согласно алгоритму, представленному в Российских клинических рекомендациях [18].

Целевой диапазон ЧЖС был достигнут у 89,5% пациентов 1-й и 100% – 2-й группы. В анализ включали пациентов, выполнивших протокол исследования полностью.

ЧЖС покоя в конце периода титрации дозы бисопролола составляла 72 ± 5 уд/мин в 1-й группе ($n=34$) и 89 ± 6 уд/мин во 2-й группе ($n=37$) ($p_1 < 0,001$ при сравнении с исходными значениями, $p_2 < 0,001$ при сравнении значений 1-й и 2-й групп), а через 6 мес наблюдения – 70 ± 4 и 88 ± 5 уд/мин в 1-й и 2-й группах соответственно ($p_1, p_2 < 0,001$).

Рисунок 1. Динамика уровня тропонина I, определенного высокочувствительным методом в покое



вчТн – высокочувствительный тропонин I.

По данным ЭхоКГ, клинически значимое прогрессирование ремоделирования левых отделов сердца в обеих группах не наблюдалось. Размер ЛП через 6 мес контроля ЧЖС составил $46,5 \pm 4,9$ мм в 1-й группе ($p=0,15$ при сравнении с исходным значением) и $46,2 \pm 3,0$ мм во 2-й группе ($p=0,14$), объем ЛП, индексированный по ППТ, – $43,8 \pm 4,1$ ($p=0,09$) и $43,2 \pm 3,7$ мл/м² ($p=0,11$), КДР ЛЖ – $53,3 \pm 6,0$ ($p=0,15$) и $53,2 \pm 3,0$ мм ($p=0,10$) соответственно.

Под влиянием терапии для контроля ЧЖС через 6 мес уровень вчТн достоверно снижался в обеих группах, но более выражено – в группе с диапазоном ЧЖС 60–79 уд/мин: до 8,0 [4,13; 17,23] ($p_1 < 0,001$ при сравнении с исходным значением) нг/л против 9,2 [4,8; 17,5] нг/л во 2-й группе ($p_1 < 0,001$, $p_2 < 0,001$ при сравнении 1-й и 2-й групп), снижение в 1-й группе составило 2,0 [1,1; 3,9] нг/л, во 2-й группе – 1,2 [0,7; 2,7] нг/л ($p=0,02$) (рис. 1).

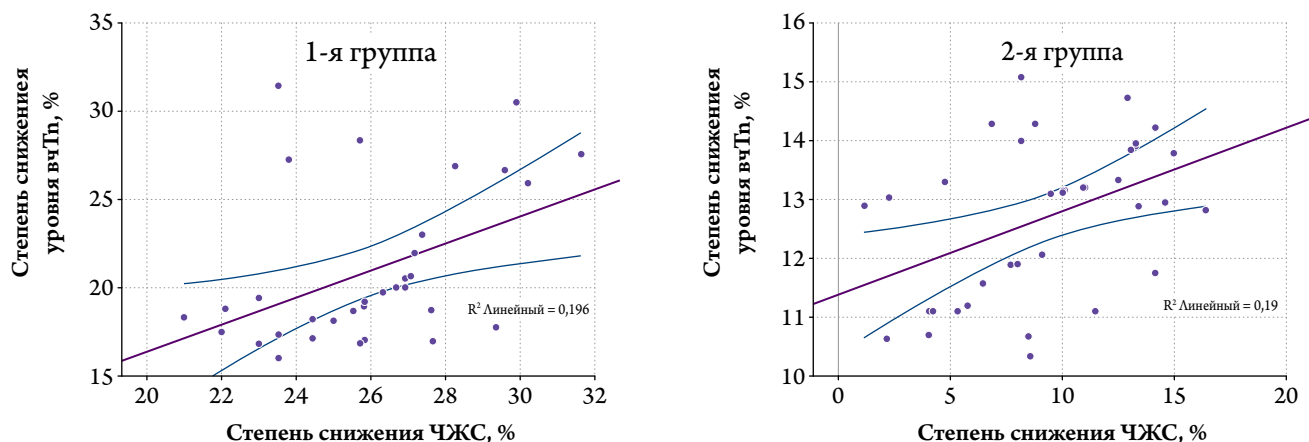
Корреляционный анализ связи степени снижения ЧЖС и уровня вчТн выявил слабую прямую корреляцию ($r_s=0,44$; $p=0,009$ в 1-й группе и $r_s=0,41$; $p=0,01$ во 2-й группе) (рис. 2).

Одновременно наблюдалась тенденция к увеличению V_m и снижению PI в обеих группах. В группе с ЧЖС 80–100 уд/мин она являлась более выраженной. V_m увеличивалась до $2,93 \pm 0,10$ ($p_1 < 0,001$ при сравнении с исходным значением) и $3,21 \pm 0,09$ см/с ($p_1 < 0,001$, $p_2 < 0,001$ при сравнении значений 1-й и 2-й групп), PI снижался до $1,42 \pm 0,03$ ($p_1 < 0,001$) и $1,34 \pm 0,02$ усл. ед. ($p_1, p_2 < 0,001$) соответственно в 1-й и 2-й группах.

Обсуждение

Полученные в нашей работе данные свидетельствуют о снижении уровня повреждения миокарда у пациентов с ФП при контроле ЧЖС в рекомендованном ESC диа-

Рисунок 2. Диаграммы рассеяния, показывающие связь степени снижения ЧЖС (%) со степенью уменьшения уровня тропонина I (%), определенного высокочувствительным методом (вчТп)



Нанесены аппроксимированные линии линейной регрессии и кривые 95% доверительных интервалов (ДИ). Коэффициент регрессии в 1-й группе 0,78 при 95% ДИ от 0,21 до 1,3 ($p=0,009$), во 2-й группе 0,14 при 95% ДИ от 0,04 до 0,24 ($p=0,007$). ЧЖС – частота желудочковых сокращений.

пазоне (60–100 уд/мин). Более заметная положительная динамика по уровню вчТп наблюдалась в группе с целевым диапазоном ЧЖС 60–79 уд/мин.

Известно о постоянном высвобождении кардиоспецифичного тропонина у пациентов с ФП [19–21], при этом персистирующее повышение его уровня связано с худшим прогнозом в сравнении с транзиторным [22]. Анализ уровня вчТп у пациентов с ФП в исследовании ARISTOTLE (Apixaban for the Prevention of Stroke in Subjects With Atrial Fibrillation) выявил связь данного показателя с повышенным риском развития инсульта, смерти от сердечно-сосудистой причины, а также значительного кровотечения [23]. Способность медикаментозного контроля ЧЖС влиять на уровень вчТп отмечалась в перекрестном исследовании [24] у 60 пациентов в возрасте 71 ± 9 лет с ФП без ИБС и ХСН (но эхокардиографическая оценка диастолической функции не проводилась, поэтому не исключено участие пациентов с ХСН и сохраненной ФВ) при очередном приеме дилтиазема, верапамила, метопролола и карведилола. Оба бета-адреноблокатора в этом исследовании снижали уровень вчТп, оцененного в состоянии покоя, на 18% после их приема в течение 3 нед при достигнутой ЧЖС 81 ± 15 уд/мин в случае применения метопролола и 78 ± 11 уд/мин – карведилола. Авторы работы показали также выраженный положительный эффект бисопролола. Наличие лишь слабой корреляции между ЧЖС и уровнем вчТп указывало на необходимость учета не только уменьшения ЧЖС под действием назначенной терапии для заключения о преимуществе одного диапазона над другим. В исследовании [25] снижение уровня тропонина достигалось при нормализации артериального давления, но данный эффект был получен при применении амлодипина и отсутствовал при приеме блокатора ангиотензиновых рецепторов в комбинации с гидрохлоротиазидом. При этом в качестве одного из механизмов высвобождения

тропонина у пациентов с ФП предполагается увеличение уровня ангиотензина II в сердце, что вызывает дополнительный окислительный стресс, повреждающий микрососудистое русло ЛЖ, приводя к ишемии и дисфункции миокарда [26–28]. К отличительной особенности нашего исследования можно отнести аналогичную в обеих группах терапию, включавшую ингибитор АПФ, на фоне которой проводилось лечение бисопрололом, в различной степени урежавшее ЧЖС. Значительное влияние на различие в результатах антиишемического воздействия бета-адреноблокатора для пациентов с ФП как проявлением стабильной ИБС было ослаблено тем, что в исследуемых группах было равное число больных данной категории.

Наличие ХСН также требует учета при анализе результатов, полученных при терапии, урежающей ЧЖС у пациентов с ФП. Ранее показано, что повышенные уровни вчТп у пациентов с ХСН и сохраненной ФВ связаны с увеличением числа обращений за неотложной помощью, повторных госпитализаций и риска смерти [29]. В другом исследовании [30] у 30,2% пациентов с ХСН и сохраненной ФВ имелась ФП, и уровень вчТп коррелировал с ее наличием. В целом данные о прогностически значимых показателях для больных этой категории все еще ограничены в отличие от пациентов с ХСН со сниженной ФВ. Доказано, что у таких больных повышенный уровень вчТп ассоциирован с неблагоприятными клиническими исходами даже в отсутствие острого коронарного осложнения [31–34]. При ведении пациентов с острой сердечной недостаточностью ранняя оценка вчТп уже рекомендована для стратификации риска [6]. В нашей работе пациенты сравниваемых групп были сопоставимыми по степени тяжести ХСН.

Накоплены данные о том, что в развитии ишемических инсультов у пациентов с ФП помимо кардиогенной тромбоэмболии играют существенную роль нарушения гемодинамики на тканевом уровне. В работе Л. А. Бокерия

и соавт. [10] было показано, что у пациентов с ФП старше 50 лет при длительности ФП более 5 лет, а также при тахисистолии желудочков наблюдается значительное снижение V_m , что на тканевом уровне увеличивает риск локального тромбообразования. В нашем исследовании адекватный контроль ЧЖС положительно влиял на показатели тканевой гемодинамики, полученные методом высокочастотной ультразвуковой доплеровской флоуметрии. При лечении пожилых больных с постоянной ФП биспрололом поддержание ЧЖС в диапазоне 60–79 уд/мин может сопровождаться более выраженным ограничением повреждения миокарда, но тканевая гемодинамика имеет тенденцию к улучшению при ЧЖС в диапазоне 80–100 уд/мин. Принимая во внимание особенности метода и прежде всего выраженную вариабельность наблюдаемых результатов, мы рассматривали динамику V_m и PI у одних и тех же пациентов под влиянием терапии для контроля ЧЖС. Органоспецифичность микроциркуляции также является фактором, опосредующим косвенность параметров, получаемых при оценке тканевой гемодинамики в сосудах ногтевого валика. Между тем, как показано в работе Л.А. Бокерия и соавт. [10], обнаруживая общие патологические тенденции, в первую очередь замедление дистального кровотока, удается получать объективные данные о повышенном риске локального тромбообразования. Замедление кровотока в терминальном звене сосудистой сети способствует повышению вязкости крови и возрастанию напряжения сдвига, являясь одной из причин развивающейся на фоне ФП дисфункции эндотелия. Длительное воздействие этих факторов может приводить к декомпенсации механизмов продукции оксида азота и прогрессированию локального про-

тромботического состояния, что в церебральном кровотоке увеличивает риск развития ишемического инсульта [35].

Заключение

В нашем исследовании продемонстрировано, что при осуществлении контроля частоты желудочковых сокращений у пациентов с постоянной фибрилляцией предсердий старше 60 лет наблюдается положительная динамика показателей повреждения миокарда (тропонин I, определенный высокочувствительным методом) и тканевой гемодинамики (средняя скорость кровотока и пульсационный индекс). Это показывает возможность применения данных параметров при дальнейшем совершенствовании тактики ведения таких пациентов. В то же время внутри диапазона частоты желудочковых сокращений 60–100 уд/мин вероятны разнонаправленные тенденции показателей повреждения миокарда и тканевой гемодинамики. Более строгий контроль частоты желудочковых сокращений при постоянной фибрилляции предсердий обеспечивает более значительное уменьшение повреждения миокарда. Однако оптимальный кровоток на периферии может обеспечиваться при менее строгом урежении частоты желудочковых сокращений в пределах рекомендуемого диапазона. Эти представления открывают возможность индивидуального выбора целевой частоты желудочковых сокращений при постоянной фибрилляции предсердий для преимущественной кардиопротекции или улучшения тканевого, в частности, мозгового кровотока.

Конфликт интересов авторами не заявлен.

Статья поступила 01.10.19

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Europace*. 2016;18(11):1609–78. DOI: 10.1093/europace/euw295
- Van Gelder IC, Groeneweld HF, Crijns HJGM, Tuininga YS, Tijssen JGP, Alings AM et al. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. *The New England Journal of Medicine*. 2010;362(15):1363–73. DOI: 10.1056/NEJMoa1001337
- Groeneweld HF, Crijns HJGM, Van den Berg MP, Van Sonderen E, Alings AM, Tijssen JGP et al. The Effect of Rate Control on Quality of Life in Patients With Permanent Atrial Fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;58(17):1795–803. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.06.055
- Van Gelder IC, Wyse DG, Chandler ML, Cooper HA, Olshansky B, Hagens VE et al. Does intensity of rate-control influence outcome in atrial fibrillation? An analysis of pooled data from the RACE and AFFIRM studies. *Europace*. 2006;8(11):935–42. DOI: 10.1093/europace/eul106
- January CT, Wann LS, Calkins H, Chen LY, Cigarroa JE, Cleveland JC et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;74(1):104–32. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.01.011
- 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
- Li S-J, Sartipy U, Lund LH, Dahlström U, Adiels M, Petzold M et al. Prognostic Significance of Resting Heart Rate and Use of β -Blockers in Atrial Fibrillation and Sinus Rhythm in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: Findings From the Swedish Heart Failure Registry. *Circulation: Heart Failure*. 2015;8(5):871–9. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002285
- Hagens VE, Crijns HJGM, Van Veldhuisen DJ, Van Den Berg MP, Rienstra M, Ranchor AV et al. Rate control versus rhythm control for patients with persistent atrial fibrillation with mild to moderate heart failure: Results from the RAte Control versus Electrical cardioversion (RACE) study. *American Heart Journal*. 2005;149(6):1106–11. DOI: 10.1016/j.ahj.2004.11.030
- Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, Kingma JH, Kamp O, Kingma T et al. A Comparison of Rate Control and Rhythm Control in Patients with Recurrent Persistent Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2002;347(23):1834–40. DOI: 10.1056/NEJMoa021375
- Bokeria L.A., Bokeria O.L., Bazarsadaeva T.S., Salia N.T., Donakanyan S.A., Biniashvili M.B. et al. Characteristics of NO-dependent auto-

- regulation of tissual blood flow at idiopathic atrial fibrillation. *Annals of Arrhythmology*. 2013;10(2):94–101. [Russian: Бокерия Л.А., Бокерия О.А., Базарсадаева Т.С., Салия Н.Т., Донаканян С.А., Биниашвили М.Б. и др. Характеристика NO-зависимой ауторегуляции тканевого кровотока при идиопатической фибрилляции предсердий. *Анналы аритмологии*. 2013;10(2):94–101]
11. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *European Heart Journal*. 2020;41(3):407–77. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz425
12. 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
13. 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.echo.2016.01.011
14. Belenkov Yu.N., Mareev V.Yu. Principles of rational treatment of chronic heart failure. -M.: Media Medika;2000. - 266 p. [Russian: Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. Принципы рационального лечения хронической сердечной недостаточности. -М.: Медиа Медика; 2000. - 266с]
15. Orekhova LY, Barmasheva AA. Doppler flowmetry as a tool of predictive, preventive and personalised dentistry. *EPMA Journal*. 2013;4(1):21. DOI: 10.1186/1878-5085-4-21
16. Petrishchev N.N., Menshutina M.A., Vlasov T.D., Vasina E.Yu., Girina M.B., Didur M.D. Complex of diagnostics of vascular endothelial dysfunction. Russia. Patent RU 47202. 2005. Заявка 2005110746/22. . [Russian: Петрищев Н.Н., Меншутина М.А., Власов Т.Д., Васина Е.Ю., Гирина М.Б., Дидур М.Д. Комплекс диагностики дисфункции эндотелия сосудов. Патент России. Номер патента RU 47202. 2005. Номер заявки 2005110746/22]
17. Bagnenko S.S., Decan V.S., Ivanova L.A., Ivanova L.I., Ischenko B.I., Kovalchuk G.V. et al. Ultrasound Diagnostics. A Guide for Physicians. -SPb: Foliant;2009. - 800 p. [Russian: Багненко С.С., Декан В.С., Иванова Л.А., Иванова Л.И., Ищенко Б.И., Ковальчук Г.В. и др. Ультразвуковая диагностика. Руководство для врачей. - СПб: Фолиант; 2009. - 800с]. ISBN 978-5-93929-185-9
18. 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
19. Horjen AW, Ulimoen SR, Enger S, Berge T, Ihle-Hansen H, Norseth J et al. Impact of atrial fibrillation on levels of high-sensitivity troponin I in a 75-year-old population. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*. 2015;75(4):308–13. DOI: 10.3109/00365513.2015.1011224
20. Webb IG, Yam ST, Cooke R, Aitken A, Larsen PD, Harding SA. Elevated Baseline Cardiac Troponin Levels in the Elderly – Another Variable to Consider? *Heart, Lung and Circulation*. 2015;24(2):142–8. DOI: 10.1016/j.hlc.2014.07.071
21. Hussein AA, Bartz TM, Gottdiener JS, Sotoodehnia N, Heckerbert SR, Lloyd-Jones D et al. Serial measures of cardiac troponin T levels by a highly sensitive assay and incident atrial fibrillation in a prospective cohort of ambulatory older adults. *Heart Rhythm*. 2015;12(5):879–85. DOI: 10.1016/j.hrthm.2015.01.020
22. Hijazi Z, Oldgren J, Andersson U, Connolly SJ, Ezekowitz MD, Hohnloser SH et al. Importance of persistent elevation of cardiac biomarkers in atrial fibrillation: a RE-LY substudy. *Heart*. 2014;100(15):1193–200. DOI: 10.1136/heartjnl-2013-304872
23. Hijazi Z, Siegbahn A, Andersson U, Granger CB, Alexander JH, Atar D et al. High-Sensitivity Troponin I for Risk Assessment in Patients With Atrial Fibrillation: Insights From the Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) Trial. *Circulation*. 2014;129(6):625–34. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.006286
24. Horjen AW, Ulimoen SR, Enger S, Norseth J, Seljeflot I, Arnesen H et al. Troponin I levels in permanent atrial fibrillation – impact of rate control and exercise testing. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2016;16(1):79. DOI: 10.1186/s12872-016-0255-x
25. Hoshida S, Fukutomi M, Eguchi K, Watanabe T, Kabutoya T, Kario K. Change in High-Sensitive Cardiac Troponin T on Hypertensive Treatment. *Clinical and Experimental Hypertension*. 2013;35(1):40–4. DOI: 10.3109/10641963.2012.689044
26. Wolke C, Bukowska A, Goette A, Lendeckel U. Redox control of cardiac remodeling in atrial fibrillation. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects*. 2015;1850(8):1555–65. DOI: 10.1016/j.bbagen.2014.12.012
27. Goette A, Lendeckel U. Electrophysiological effects of angiotensin II. Part I: signal transduction and basic electrophysiological mechanisms. *Europace*. 2008;10(2):238–41. DOI: 10.1093/europace/eum283
28. Goette A, Bukowska A, Dobrev D, Pfeifferberger J, Morawietz H, Strugala D et al. Acute atrial tachyarrhythmia induces angiotensin II type 1 receptor-mediated oxidative stress and microvascular flow abnormalities in the ventricles. *European Heart Journal*. 2009;30(11):1411–20. DOI: 10.1093/eurheartj/ehp046
29. Fudim M, Ambrosy AP, Sun J, Anstrom KJ, Bart BA, Butler J et al. High-Sensitivity Troponin I in Hospitalized and Ambulatory Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Insights From the Heart Failure Clinical Research Network. *Journal of the American Heart Association*. 2018;7(24):e010364. DOI: 10.1161/JAHA.118.010364
30. Gohar A, Chong JPC, Liew OW, den Ruijter H, de Kleijn DPV, Sim D et al. The prognostic value of highly sensitive cardiac troponin assays for adverse events in men and women with stable heart failure and a preserved vs. reduced ejection fraction: Cardiac troponin assays in prognosis. *European Journal of Heart Failure*. 2017;19(12):1638–47. DOI: 10.1002/ehf.911
31. Peacock WF, De Marco T, Fonarow GC, Diercks D, Wynne J, Apple FS et al. Cardiac Troponin and Outcome in Acute Heart Failure. *New England Journal of Medicine*. 2008;358(20):2117–26. DOI: 10.1056/NEJMoa0706824
32. Felker GM, Mentz RJ, Teerlink JR, Voors AA, Pang PS, Ponikowski P et al. Serial high sensitivity cardiac troponin T measurement in acute heart failure: insights from the RELAX-AHF study: Troponin in Acute Heart Failure. *European Journal of Heart Failure*. 2015;17(12):1262–70. DOI: 10.1002/ehf.341
33. Yousufuddin M, Abdalrhim AD, Wang Z, Murad MH. Cardiac troponin in patients hospitalized with acute decompensated heart failure: A systematic review and meta-analysis: cTn in Patients Hospitalized with ADHF. *Journal of Hospital Medicine*. 2016;11(6):446–54. DOI: 10.1002/jhm.2558
34. Aimo A, Januzzi JL, Vergaro G, Ripoli A, Latini R, Masson S et al. Prognostic Value of High-Sensitivity Troponin T in Chronic Heart Failure: An Individual Patient Data Meta-Analysis. *Circulation*. 2018;137(3):286–97. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031560
35. Scarsoglio S, Saglietto A, Anselmino M, Gaita F, Ridolfi L. Alteration of cerebrovascular haemodynamic patterns due to atrial fibrillation: an in silico investigation. *Journal of The Royal Society Interface*. 2017;14(129):20170180. DOI: 10.1098/rsif.2017.0180

Коробкова Е. О., Кожевникова М. В., Ильгисонис И. С., Шакарьянц Г. А., Апполонова С. А., Кухаренко А. В., Ларцова Е. В., Мальцева А. А., Хабарова Н. В., Беленков Ю. Н.

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

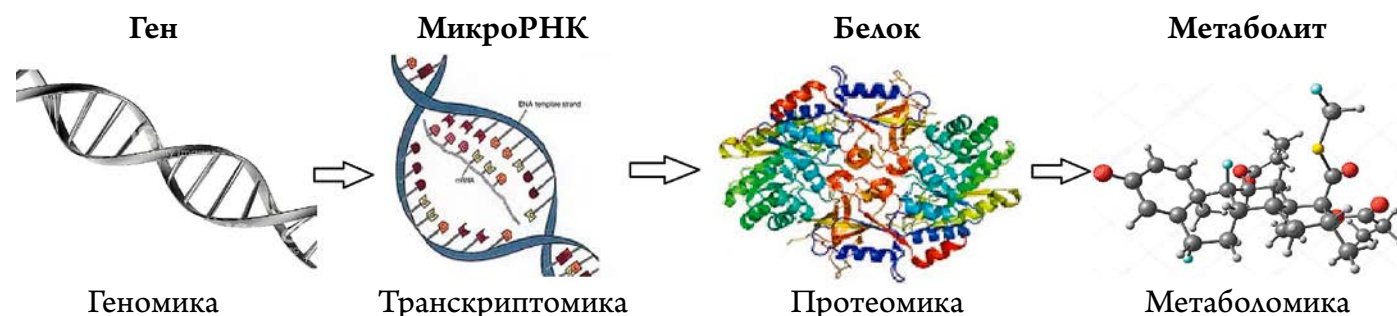
МЕТАБОЛОМНОЕ ПРОФИЛИРОВАНИЕ БОЛЬНЫХ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Цель	Идентификация с помощью метаболомного профилирования биомаркеров, наиболее специфичных для пациентов с метаболическим синдромом (МС).
Материал и методы	При помощи жидкостной хроматографии высокого разрешения в сочетании с масс-спектрометрией проводились метаболомное профилирование пациентов с МС и сравнение их профиля с профилем добровольцев.
Результаты	Обнаружены различия в метаболомном профиле пациентов с МС по ряду аминокислот, таких как холин, цистеин и серин, и группе ацилкарнитинов ($p < 0,05$ для всех сравнений).
Заключение	Идентифицированы метаболиты, наиболее специфичные для пациентов с МС. Повышенные концентрации комбинации аминокислот и карнитинов могут рассматриваться в роли возможных дополнительных факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний.
Ключевые слова	Метабомика; метаболомное профилирование; метаболический синдром; сердечно-сосудистые заболевания
Для цитирования	Korobkova E. O., Kozhevnikova M. V., Ilgisonis I. S., Shakaryants G. A., Appolonova S. A., Kukharencov A. V. et al. Metabolomic Profiling in Patients With Metabolic Syndrome. Kardiologiya. 2020;60(3):37–43. [Russian: Коробкова Е. О., Кожевникова М. В., Ильгисонис И. С., Шакарьянц Г. А., Апполонова С. А., Кухаренко А. В. и др. Метаболомное профилирование больных с метаболическим синдромом. Кардиология. 2020;60(3):37–43.]
Автор для переписки	Коробкова Екатерина Олеговна. E-mail: eokor25@mail.ru

Достигнутые в последние десятилетия успехи в области изучения генома с помощью новых технологий открыли беспрецедентную эру в биомедицинских исследованиях. Современные возможности визуализации и аналитической методологии позволили более точно охарактеризовать молекулярные процессы, происходящие в клетках и тканях организма, и внесли неоценимый вклад в стремительно растущую базу знаний о биологических системах. Этот технологический прогресс послужил толчком для открытия новых областей исследования, получивших название «омные» науки, или «омики». Именно они легли в основу развития персонализированного подхода в диагностике и лечении различных заболеваний и патологических состояний.

Первыми шагами в становлении персонализированной медицины стали работы в сфере геномных исследований. Вслед за ними область исследований, охватывающая оценку кодирующих и не кодирующих РНК, характеризующих экспрессию генов, получила название «транскриптомика». С накоплением знаний о влиянии генотипа на фенотипические проявления стала развиваться наука, изучающая совокупности всех белков организма. В течение многих лет именно протеомика имела решающее значение для ранней диагностики, прогнозирования и мониторинга заболеваний [1]. Однако с появлением новых высокоточных технологий, основанных на масс-спектрометрии, значительно расширилось представление

Рисунок 1. Основные «омные» науки



о процессах, происходящих в клетках, тканях и органах, и сформировалось еще одно «омное» направление – метаболомика (рис. 1).

Метаболомика – наука, изучающая низкомолекулярные соединения, которые являются конечными продуктами обмена веществ. Цель метаболомного анализа – идентификация и количественное измерение метаболитов в организме, которые в совокупности составляют метаболомический профиль [2, 3]. Таким образом, метаболомные исследования наиболее точно и всесторонне описывают молекулярный фенотип биологического объекта. В связи с этим метаболомика представляется наиболее перспективным направлением поиска более точных маркеров, используемых для выявления заболевания на ранней стадии либо прогнозирования течения болезни. Помимо этого, с помощью данной технологии возможно определение метаболомических путей, характеризующих патологический процесс, что может служить ориентиром для разработки целевых методов лечения или изменения образа жизни.

Для данного анализа используются такие методы разделения и обнаружения низкомолекулярных соединений, как газовая хроматография в сочетании с масс-спектрометрическим детектором (ГХ-МС), высокого разрешения («высокоэффективная») жидкостная хроматография в сочетании с тандемным масс-спектрометрическим детектором (ВЭЖХ-МС/МС), спектрометрия ядерного магнитного резонанса, капиллярный электрофорез [4–6].

В зависимости от цели исследования используют один из двух подходов – нецелевой (антаргетный) и целевой (таргетный) анализы. Нецелевой подход применяется в исследованиях по созданию гипотез и является наиболее подходящим для обнаружения максимального количества метаболитов и идентификации новых соединений. Обычно можно измерить от сотен до тысяч метаболитов. Основное преимущество метода заключается в определении взаимосвязи значимых метаболитов между собой и построении метаболомических путей. Таргетный анализ используется для подтверждения новых открытий, сделанных в исследованиях по созданию гипотез. При этом подходе анализируют относительно небольшое и специфическое количество метаболитов с известной массой, строением и временем удержания. Целевым методом скринируют до 20 метаболитов; он обладает большими, чем нецелевой, специфичностью и чувствительностью [7].

В настоящее время как фундаментальные, так и клинические исследования показали значение метаболомного профилирования для понимания патофизиологических механизмов развития различных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), однако в литературе описаны лишь единичные работы по метаболомному профилированию у пациентов с метаболомическим синдромом (МС) [8].

Цель исследования: идентифицировать биомаркеры с помощью метаболомного профилирования, наиболее специфичные для пациентов с МС.

Материал и методы

В исследование включено 60 участников в возрасте от 18 до 80 лет из различных регионов Российской Федерации: 42 пациента с МС и 18 здоровых добровольцев. Данная научно-исследовательская работа одобрена локальным комитетом по этике ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). У всех участников исследования было получено информированное согласие на участие в исследовании. В связи с выявленными злокачественными новообразованиями на этапе включения из исследования выбыли 2 пациента. В основную группу вошли 21 мужчина и 20 женщин с МС, установленным на основании критериев согласно российским клиническим рекомендациям по ведению пациентов с МС [9]. МС считали достоверным при наличии одного основного и как минимум двух дополнительных критериев.

Критерии метаболомического синдрома

Основной критерий

- центральный (абдоминальный) тип ожирения – окружность талии более 80 см у женщин и более 94 см у мужчин.

Дополнительные критерии

- артериальное давление (АД) >140 и 90 мм рт.ст. или лечение антигипертензивными препаратами;
- повышение уровня триглицеридов ($\geq 1,7$ ммоль/л);
- снижение уровня липопротеидов высокой плотности ($< 1,0$ ммоль/л у мужчин; $< 1,2$ ммоль/л у женщин);
- повышение уровня липопротеидов низкой плотности $> 3,0$ ммоль/л;
- нарушение толерантности к глюкозе;
- нарушение гликемии натощак.

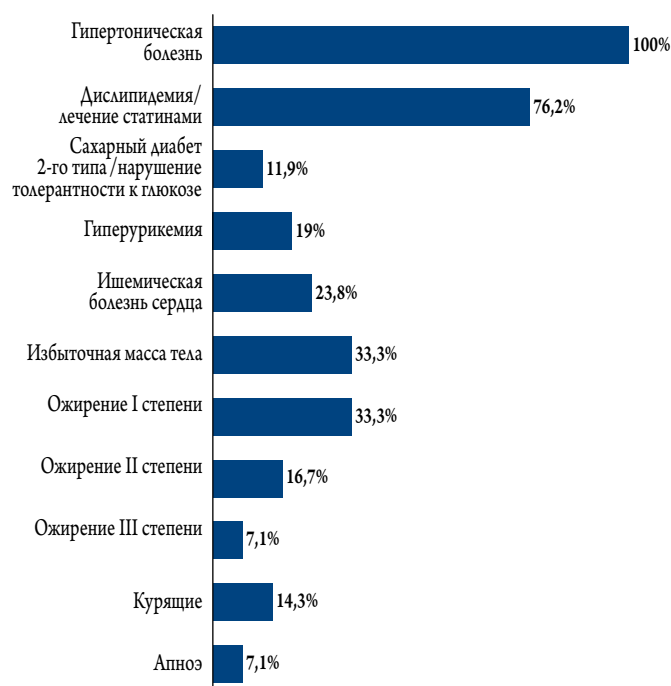
Критериями не включения пациентов служили тяжелые нарушения функции почек или печени; терапия системными глюкокортикоидами, пероральными контрацептивами; гипер- или гипотиреоз, злокачественные новообразования, острое нарушение мозгового кровообращения или транзиторная ишемическая атака в течение предшествующих 6 мес, сердечная недостаточность, нестабильная ишемическая болезнь сердца (ИБС), злоупотребление алкоголем или применение наркотических веществ, психические нарушения, а также беременность или кормление грудью. В группу контроля вошли 9 женщин и 8 мужчин, у которых отсутствовали клинические и лабораторные признаки поражения сердечно-сосудистой системы и критерии МС. Общая характеристика пациентов, включенных в ис-

Таблица 1. Общая характеристика участников исследования

Показатель	Пациенты с метаболическим синдромом (n=41)	Здоровые добровольцы (n=17)	p
Мужчины	21 (51,2%)	8 (47,1%)	0,904
Женщины	20 (47,8%)	9 (52,9%)	0,931
Возраст, годы	58,71±12,20	49,78±10,56	0,010
Окружность талии, см			
• мужчины	107,77±13,94	88,5±8,5	0,0007
• женщины	97,35±10,8	83,22±11,1	0,002
ИМТ, кг/м ²			
• мужчины	32,68±5,56	27,04±1,78	0,0003
• женщины	31,29±4,4	26,7±5,56	0,011
Глюкоза, ммоль/л	5,5±0,78	5,1±0,57	0,015
Общий холестерин, ммоль/л	5,53±1,42	5,3±0,85	0,420
Мочевая кислота, мкмоль/л	349,0±87,1	319,0±62,6	0,161
САД, мм рт. ст.	135,5±10,3	121,0±9,1	0,0004
ДАД, мм рт. ст.	82,0±11,5	75,0±7,4	0,029
СКФ (CKD-EPI), мл/мин/1,73 м ²	73,21±15,1	82,1±5,1	0,185

ИМТ – индекс массы тела; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; СКФ – скорость клубочковой фильтрации рассчитывалась по формуле CKD-EPI; p – достоверность различий оценена с использованием критерия Манна–Уитни.

Рисунок 2. Характеристика группы пациентов с метаболическим синдромом (%)



следование, представлена в табл. 1, группы пациентов с МС – на рис. 2.

Всем участникам исследования проводили общеклиническое обследование – сбор жалоб, анамнеза заболевания и жизни, физикальное обследование, антропометрические измерения (масса тела, рост, окружность талии), расчет индекса массы тела (ИМТ) по формуле: масса (кг)/рост² (м²), измерение офисного АД; клинический анализ крови; биохимические анализы крови (уро-

вень креатинина, мочевой кислоты, глюкозы, гликированного гемоглобина, общего холестерина, липопротеидов высокой плотности, липопротеидов низкой плотности – ЛНП, липопротеидов очень низкой плотности, триглицеридов, тиреотропного гормона); общий анализ мочи; электрокардиография; эхокардиография; суточное мониторирование АД. Образцы венозной крови брали натощак. Для анализа метаболомного профиля участников исследования дополнительно брали образцы крови из вены натощак в пробирку с калиевой солью этилендиаминтетра-ацетата (ЭДТА). За 4 дня до дополнительного забора пациенты по возможности уменьшали или прекращали прием всех лекарственных препаратов, кроме жизненно необходимых; исключали прием ацетаминофена, всех витаминов, минералов, аминокислот и биологически активных добавок, включая спортивные и энергетические напитки, карнитина, альфа-кетоглутарата, добавок, содержащих яблочную кислоту, соли лимонной кислоты, малеиновой, или любые соли оротовой кислоты. За 24 ч до дополнительного взятия образцов крови по возможности рекомендовалось избегать приема пищи или питья любой продукции, содержащей сахарозаменители (аспартат, NutraSweet и т.д.), глутаматмононатрия (MSG), не придерживаться в этот период монодиеты.

Сразу после дополнительного взятия крови плазму отделяли при 2000 об/мин в течение 15 мин. Собранные образцы плазмы хранили при температуре –80 °С. Для анализа аликвоты при сохранении температурного режима доставляли в лабораторию фармакокинетики и метаболомного анализа Института трансляционной медицины и биотехнологии Сеченовского Университета

в целях проведения нецелевого метаболомного профилирования с использованием ВЭЖХ в сочетании с масс-спектрометром высокого разрешения (ВЭЖХ-qTOF) и целевого метаболомного анализа образцов с применением ВЭЖХ в сочетании с ВЭЖХ-МС/МС. Для получения метаболомного профиля образец после специальной подготовки анализировали на газовом хромато-масс-спектрометре «Маэстро» с квадрупольным анализатором Agilent 5977. Анализ проводили в положительном режиме ионизации методом электрораспыления. Идентификацию и количественную оценку выполняли путем мониторинга множественных реакций. Стандартизацию осуществляли при помощи введения в образцы стандартов с пиковой изотопной маркировкой. Масс-спектрометрию проводили в следующих условиях: время выдержки 0,019–0,025 с; капиллярное напряжение 2 кВ; в качестве среды столкновения использовался азот, температура источника 150 °С. Этапы импорта и предварительной обработки для целевых масс-спектральных данных были выполнены с помощью программного обеспечения TargetLynx. Концентрацию метаболитов рассчитывали в соответствии с интенсивностью сигнала аналитов и соответствующими внутренними стандартами. Первичная информация об интенсивностях пиков, их времени удерживания и масс-спектральных характеристиках была получена после обработки хроматограмм при помощи программного обеспечения XCMS. Идентификацию метаболитов осуществляли

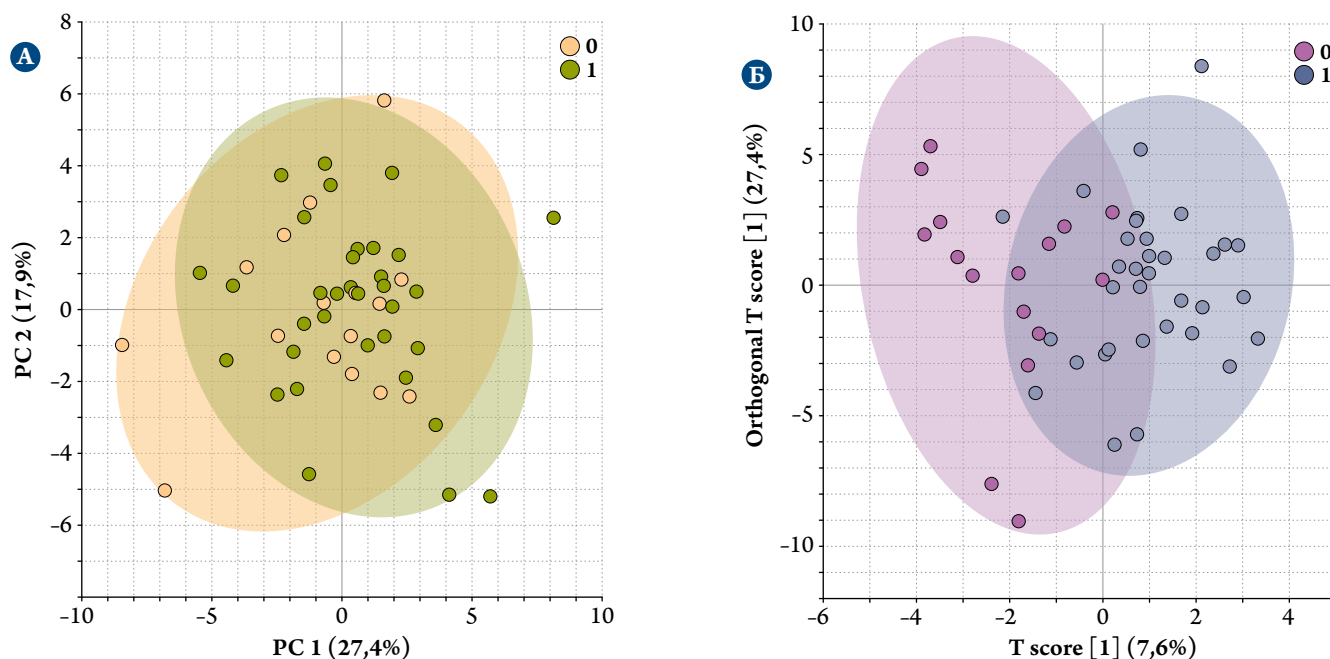
при помощи библиотеки масс-спектральной информации Golm Metabolome Database. Результаты обрабатывали при помощи программ Statistica 8,0; SIMCAP 13,0 и Metaboanalyst 4.0. Для выявления статистически значимых различий между группами использован тест Манна–Уитни, критерием достоверности различий служило значение $p < 0,05$.

Результаты

В нашем исследовании было проведено метаболомное профилирование двух групп исследуемых – пациентов с МС и клинически здоровых добровольцев. С использованием нецелевого подхода идентифицировано более 106 метаболитов. При использовании метода главных компонент (РСА) образцов, сильно отличающихся по своим характеристикам от основных групп, не выявлено (рис. 3, А). Незначительные отличия могут быть связаны с сопутствующей патологией конкретного исследуемого или принимаемыми им препаратами. При дальнейшем проведении дискриминантного анализа (Orthogonal Partial Least Square Discriminant Analysis – OPLS-DA) всех данных метаболитов удалось обнаружить компоненты, позволяющие разделить исследуемых на 2 группы и продемонстрировать различия метаболомных профилей пациентов основной группы и здоровых добровольцев (рис. 3, Б).

По результатам таргетного анализа были выявлены статистически значимые ($p < 0,05$) различия между груп-

Рисунок 3. Распределение пациентов с метаболическим синдромом и здоровых добровольцев с помощью метода главных компонент – РСА (А) и метода OPLS-DA (Б) по группам



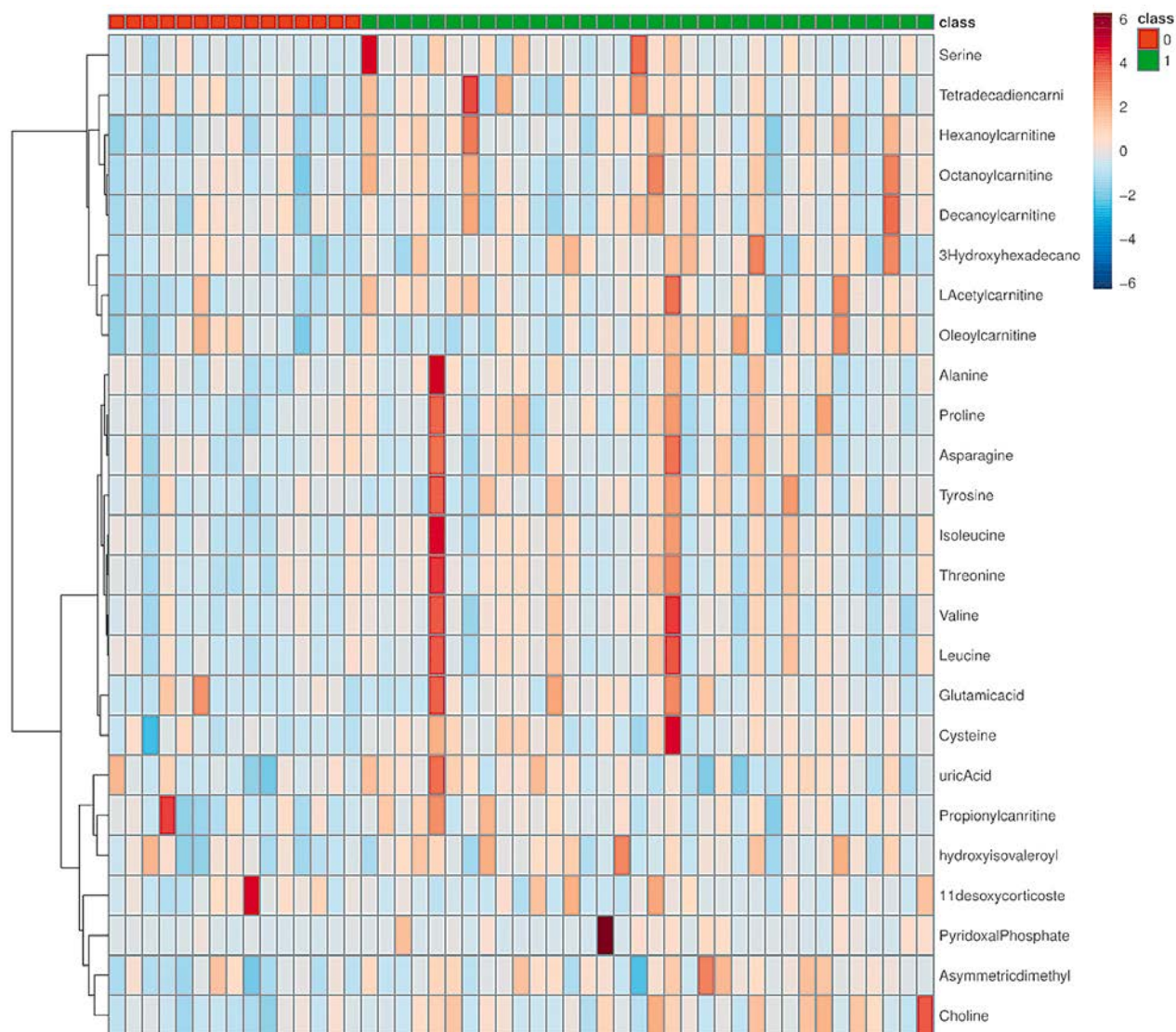
0 – здоровые добровольцы; 1 – пациенты с метаболическим синдромом; PC – главные компоненты (principal components); T score – первая главная компонента; Orthogonal T score – вторая главная компонента ортогональная первой.

Таблица 2. Метаболиты, статистически значимо различающиеся между пациентами с метаболическим синдромом и здоровыми добровольцами

Метаболит	Пациенты с МС (n=41)	Здоровые добровольцы (n=17)	p
3-гидрокси-гексадеаноилкарнитин	30,234·10 ⁴	23,839·10 ⁴	0,042
О-ацил-L-карнитин	12,525	9,76	0,001
Асимметричный диметиларгинин	31,554·10 ⁴	27,49·10 ⁴	0,022
Гексааноилкарнитин	64,06·10 ³	44,07·10 ³	0,001
Серин	259,844	175,335	0,005
Холин	12,689	10,171	0,007
Цистеин	390,15	306,92	0,005

p – достоверность различий оценена с использованием критерия Манна–Уитни.

Рисунок 4. Карта отношений средних значений концентрации метаболитов (heatmap)



0 – здоровые добровольцы; 1 – пациенты с метаболическим синдромом. Красным цветом обозначено увеличение концентрации метаболита, синим цветом – уменьшение концентрации метаболита в выделенной группе. Интенсивность цвета отражает степень различия концентраций метаболита между собой.

Serin – серин; Tetradecadiencarnitine – тетрадекадиенкарнитин; Octanoilcarnitine – октаноилкарнитин; Decanoilcarnitine – деканоилкарнитин; 3-Hydroxyhexadecanoilcarnitine – 3-гидрокси-гексадеканойлкарнитин; L-Acetylarnitine – L-ацетилкарнитин; Oleoilcarnitine – олеоилкарнитин; Alanine – аланин; Proline – пролин; Asparagine – аспарагин; Tyrosine – тирозин; Isoleucine – изолейцин; Threonine – треонин; Valine – валин; Leucine – лейцин; Glutamicacid – глутаминовая кислота; Cysteine – цистеин; uricAcid – мочевая кислота; Propionylarnitine – пропионилкарнитин; hydroxyisovaleroilcarnitine – гидроксизовалероилкарнитин; 11-desoxycorticosterone – 11-дезоксикортикостерон; Pyridoxal Phosphate – пиридоксальфосфат; Asymmetric dimethylarginine – асимметричный диметиларгинин; Choline – холин.

пами больных МС и здоровыми добровольцами по 7 метаболитам: аминокислотам и ацилкарнитинам (табл. 2).

Кроме того, мы сравнили вариабельную значимость всех метаболитов и выбрали наиболее значимые для составления карты отношений средних значений концентрации метаболитов (рис. 4).

Как видно из карты отношений, повышенная концентрация большинства выбранных метаболитов преобладает у пациентов в группе с МС. Однако стоит отметить, что в контрольной группе также отмечались выбросы по концентрации, и наоборот, в группе МС выявлены образцы с пониженной концентрацией ряда метаболитов, что, вероятнее всего, было связано с приемом лекарственных препаратов.

Обсуждение

В последние годы возрос интерес к исследованиям метаболома у пациентов с различными метаболическими нарушениями, в том числе такими, как сахарный диабет 2-го типа и ожирение [10]. Тем не менее патогенетические пути, приводящие к изменению этих метаболитов, плохо изучены, и до сих пор нет четкого понимания, какие именно механизмы определяют траекторию развития ССЗ у пациентов с МС. Мы провели сравнительный анализ метаболомного профиля пациентов с МС и здоровых добровольцев, у которых отсутствовали признаки заболеваний сердечно-сосудистой системы и МС. Мы обнаружили, что содержание в крови ряда аминокислот, включая холин, цистеин, серин и группу ацилкарнитинов, у пациентов с МС было значительно выше, чем в контрольной группе. Полученные результаты частично согласуются с результатами предыдущих экспериментальных и клинических исследований метаболомного профиля у пациентов с различными ССЗ. Так, недавние исследования на модели спонтанно гипертензивных мышей показали, что длительное повышение АД приводит к значительному изменению метаболизма миокарда, еще до начала его ремоделирования и нарушения функции [11]. В этой работе были обнаружены избыточные концентрации в ткани сердца метаболитов, не участвующих в синтезе АТФ, в том числе увеличение концентрации длинноцепочечных жирных ацилкарнитинов. Нами впервые получены данные о повышении уровней ацилкарнитинов у пациентов с МС и артериальной гипертензией. Наше исследование подтверждает экспериментальные наблюдения и указывает на возможность использования оценки уровня ацилкарнитинов в качестве дополнительного фактора риска развития ССЗ.

Среди аминокислот, чья роль в развитии и прогрессировании ССЗ широко изучается в последние десятилетия, стоит отметить холин. Он является участником синтеза липопротеидов, фосфолипидов и нейротрансмиттеров

и содержится в большом количестве в молочных продуктах и рыбе. Повышенные концентрации холина в плазме крови выявляются у пациентов с метаболическими нарушениями и ИБС, а также ассоциируются с повышенным риском развития инфаркта миокарда, что, по мнению Н. Schartum-Hansen и соавт., может быть использовано для изменения шкалы риска развития сердечно-сосудистых осложнений [12]. В целом наши результаты согласуются с предыдущими работами о связи холина с метаболическими нарушениями и прогрессированием ССЗ [13, 14]. В нашей работе выявлено статистически значимое различие уровня холина между группами исследуемых. Кроме того, установлена положительная корреляция его уровня с такими критериями МС, как окружность талии и уровень общего холестерина. С учетом участия холина в синтезе липидов крови эти данные могут быть использованы не только в качестве дополнительного биомаркера развития ССЗ, но и служить основанием для потенциально нового таргетного подхода к лечению дислипидемии.

Аналогичные результаты были получены в отношении цистеина. Так, в 2015 г. N. Mohorko и соавт. [15] обнаружили значительное повышение концентрации цистеина у пациентов в отсутствие критериев МС, но уже имеющих отдельные метаболические нарушения. Наши данные полностью подтверждают теорию нарушения метаболизма цистеина у пациентов с МС. Эти наблюдения позволяют предположить, что оценка уровня цистеина может быть использована как биомаркер у пациентов, не имеющих симптомов, и включена в стандартное прогнозирование риска развития ССЗ. Одним из основных преимуществ метаболомного профилирования в сравнении с имеющимися биомаркерами является высокая чувствительность методики. Однако очевидно, что для эффективного использования полученной информации и оценки возможностей и ограничений в диагностике и прогнозировании риска требуется дальнейшее изучение проблемы.

Ограничения

Ограничениями нашего исследования являлись небольшое число участников и одномоментный его характер. Однако мы планируем продолжить работу, включить большее число участников и проследить динамику концентрации метаболитов для большей достоверности данных, в перспективе выявив ранние метаболомные маркеры начала развития МС как совокупности факторов риска развития ССЗ.

Заключение

В настоящее время не вызывает сомнения значимость метаболических процессов в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний. Очевидна необ-

ходимость накопления базы данных о всех метаболитах и метаболических путях, свойственных тому или иному заболеванию. В проведенном исследовании идентифицированы метаболиты, наиболее специфичные для пациентов с метаболическим синдромом, который в большинстве случаев предшествует развитию сердечно-сосудистых заболеваний. Среди них выявлены как уже известные при сердечно-сосудистой патологии метаболиты, такие как асимметричный диметиларгинин, холин и цистеин, так и менее изученные – серин. Нами впервые получены данные о повышении уровней ацикарнитин у пациентов с метаболическим синдромом и артериальной гипертензией, что прежде изучалось только в ходе экспериментальных исследований. Можно предположить, что повышенные концентрации комбинации аминокислот и карнитин могут рассматриваться в роли возможных дополнительных факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Помимо этого, об-

наруженные метаболомные пути представляют интерес для поиска возможных мишеней для терапевтического воздействия.

Финансирование

Данная научно-исследовательская работа проведена при финансовой поддержке Российского Фонда Фундаментальных Исследований в рамках научного проекта 18-315-00135.

Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует.

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

Статья поступила 20.10.19

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Jiang Z, Zhou X, Li R, Michal JJ, Zhang S, Dodson MV et al. Whole transcriptome analysis with sequencing: methods, challenges and potential solutions. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2015;72(18):3425–39. DOI: 10.1007/s00018-015-1934-y
- Nicholson JK, Lindon JC. *Metabonomics*. Nature. 2008;455(7216):1054–6. DOI: 10.1038/4551054a
- Serkova NJ, Niemann CU. Pattern recognition and biomarker validation using quantitative 1 H-NMR-based metabolomics. *Expert Review of Molecular Diagnostics*. 2006;6(5):717–31. DOI: 10.1586/14737159.6.5.717
- Crutchfield CA, Lu W, Melamud E, Rabinowitz JD. Mass Spectrometry-Based Metabolomics of Yeast. In: *Methods in Enzymology* Elsevier; 2010.
- Coen M, Holmes E, Lindon JC, Nicholson JK. NMR-Based Metabolic Profiling and Metabonomic Approaches to Problems in Molecular Toxicology. *Chemical Research in Toxicology*. 2008;21(1):9–27. DOI: 10.1021/tx700335d
- Pan Z, Raftery D. Comparing and combining NMR spectroscopy and mass spectrometry in metabolomics. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*. 2007;387(2):525–7. DOI: 10.1007/s00216-006-0687-8
- Fiehn O. Metabolomics by Gas Chromatography–Mass Spectrometry: Combined Targeted and Untargeted Profiling. *Current Protocols in Molecular Biology*. 2016;114(1):30.4.1–30.4.32. DOI: 10.1002/0471142727.mb3004s114
- Wiklund PK, Pekkala S, Autio R, Munukka E, Xu L, Saltevo J et al. Serum metabolic profiles in overweight and obese women with and without metabolic syndrome. *Diabetology & Metabolic Syndrome*. 2014;6(1):40. DOI: 10.1186/1758-5996-6-40
- Ministry of Health of the Russian Federation. Recommendations for the management of patients with metabolic syndrome. Clinical recommendations. - Moscow. 2013. - 43p. Av. at: https://mzdrav.rk.gov.ru/file/mzdrav_18042014_Klinicheskie_rekomendacii_Metabolicheskij_sindrom.pdf. [Russian: Министерство здравоохранения РФ. Рекомендации по ведению больных с метаболическим синдромом. Клинические рекомендации. – Москва, 2013. – 43с. Доступно на: https://mzdrav.rk.gov.ru/file/mzdrav_18042014_Klinicheskie_rekomendacii_Metabolicheskij_sindrom.pdf]
- Lent-Schochet D, McLaughlin M, Ramakrishnan N, Jialal I. Exploratory metabolomics of metabolic syndrome: A status report. *World Journal of Diabetes*. 2019;10(1):23–36. DOI: 10.4239/wjd.v10.i1.23
- Li J, Kemp BA, Howell NL, Massey J, Mińczuk K, Huang Q et al. Metabolic Changes in Spontaneously Hypertensive Rat Hearts Precede Cardiac Dysfunction and Left Ventricular Hypertrophy. *Journal of the American Heart Association*. 2019;8(4):e010926. DOI: 10.1161/JAHA.118.010926
- Schartum-Hansen H, Pedersen ER, Svingen GF, Ueland PM, Seifert R, Ebbing M et al. Plasma choline, smoking, and long-term prognosis in patients with stable angina pectoris. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2015;22(5):606–14. DOI: 10.1177/2047487314524867
- Konstantinova SV, Tell GS, Vollset SE, Nygård O, Bleie Ø, Ueland PM. Divergent Associations of Plasma Choline and Betaine with Components of Metabolic Syndrome in Middle Age and Elderly Men and Women. *The Journal of Nutrition*. 2008;138(5):914–20. DOI: 10.1093/jn/138.5.914
- Roe AJ, Zhang S, Bhadelia RA, Johnson EJ, Lichtenstein AH, Rogers GT et al. Choline and its metabolites are differently associated with cardiometabolic risk factors, history of cardiovascular disease, and MRI-documented cerebrovascular disease in older adults. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2017;105(6):1283–90. DOI: 10.3945/ajcn.116.137158
- Mohorko N, Petelin A, Jurdana M, Biolo G, Jenko-Pražnikar Z. Elevated Serum Levels of Cysteine and Tyrosine: Early Biomarkers in Asymptomatic Adults at Increased Risk of Developing Metabolic Syndrome. *BioMed Research International*. 2015;2015:418681. DOI: 10.1155/2015/418681

Зайцев В. В., Гурщенков А. В., Митрофанова Л. Б., Рыжков А. В., Казакова Е. Е., Бадаев К. Д., Гордеев М. Л., Моисеева О. М.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова», г. Санкт-Петербург, Россия

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДОВ ОЦЕНКИ МИОКАРДИАЛЬНОГО ФИБРОЗА ПРИ ГИПЕРТРОФИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИИ

Цель	Оценка перспективы клинического применения циркулирующих биомаркеров для характеристики фиброзных изменений в миокарде у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией (ГКМП) с обструкцией выносящего тракта левого желудочка (ЛЖ).
Материал и методы	Исследование проспективное с длительностью наблюдения 12 месяцев. Включено 47 пациентов (29 женщин и 18 мужчин) с обструктивной формой ГКМП, отобранных для септальной редукции. Всем пациентам проводились эхокардиографическое (ЭхоКГ) исследование, магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца, определение сывороточного уровня С-реактивного белка, N-терминального мозгового натрийуретического пропептида, а также релевантных циркулирующих маркеров фиброза (TGF- β 1, MMP-2,-9, TIMP-1, галектина-3, sST2, CTR, PISRP, PIPNP). Все пациенты обследованы исходно, через 7 дней, 6 и 12 месяцев после хирургического лечения. Проводился морфометрический анализ интраоперационных биоптатов миокарда для оценки степени выраженности фиброзных изменений. Пациенты принимали терапию β -адреноблокаторами (95,7%), ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента/антагонистами рецепторов ангиотензина (34%), петлевыми диуретиками (68,1%), антагонистами альдостерона (34%), статинами (66%).
Результаты	Женщины с ГКМП были старше и чаще имели дополнительные факторы риска (артериальную гипертензию). Мужчины характеризовались более высоким риском внезапной сердечной смерти. При гистологическом исследовании интраоперационных биоптатов миокарда площадь фиброзных изменений составила $13,9 \pm 6,9\%$. По данным МРТ сердца площадь отсроченного контрастирования в среднем составила $8,7 \pm 3,3\%$ от массы миокарда ЛЖ. Не установлено ассоциаций традиционных сердечно-сосудистых факторов риска с выраженностью фиброзных изменений в миокарде и уровнем циркулирующих маркеров фиброза. Возможно, это связано с модифицирующим действием лекарственной терапии, которую получали больные ГКМП. По данным ЭхоКГ максимальный градиент давления в выносящем тракте ЛЖ до хирургического лечения составил 88 (55; 192) мм рт.ст., толщина межжелудочковой перегородки 22 (16; 32) мм. После проведенной миоэктомии у всех пациентов отмечено значительное снижение градиента в выходном тракте ЛЖ ($p=0,0002$). Вместе с тем размер левого предсердия, имевший тенденцию к снижению в раннем послеоперационном периоде, возвращался к исходным значениям к 6-му месяцу наблюдения.
Заключение	Подтверждено повышение циркулирующих релевантных маркеров фиброза у больных с обструктивной формой ГКМП. В то же время, не выявлено корреляционной связи между уровнем циркулирующих биомаркеров и выраженностью фиброза по данным гистологического исследования и МРТ сердца, что, возможно связано с модифицирующим влиянием медикаментозной терапии и ограниченности выборки.
Ключевые слова	Гипертрофическая кардиомиопатия; внезапная сердечная смерть; биомаркеры; фиброз
Для цитирования	Zaitsev V.V., Gurshchenkov A.V., Mitrofanova L.B., Ryzhkov A.V., Kazakova E.E., Badaev K.D. et al. Clinical significance of different assessment methods of myocardial fibrosis in patients with hypertrophic cardiomyopathy. Kardiologiia. 2020;60(3):44–50. [Russian: Зайцев В. В., Гурщенков А. В., Митрофанова Л. Б., Рыжков А. В., Казакова Е. Е., Бадаев К. Д. и др. Клиническое значение различных методов оценки миокардиального фиброза при гипертрофической кардиомиопатии. Кардиология. 2020;60(3):44–50.]
Автор для переписки	Зайцев Вадим Витальевич. E-mail: work.zaitsev@gmail.com

Идиопатическая гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) – одно из наиболее распространенных моногенных заболеваний, развитие которого ассоциировано с мутациями в генах саркомерных белков кардиомиоцитов. Существует мнение, что основной жизнеопасных нарушений ритма и ассоциированной

с ними внезапной сердечной смерти (ВСС), а также диастолической, а в терминальной стадии систолической дисфункции миокарда служит не столько патологическая гипертрофия миокарда, сколько миокардиальный фиброз. Механизмы формирования фиброзных изменений при ГКМП до конца не изучены. Предпо-

лагают, что миокардиальный фиброз прежде всего носит заместительный характер и обусловлен гибелью кардиомиоцитов вследствие нарушения энергетического обмена. Нельзя исключить и вклад более поздних изменений, связанных с обструкцией выходного тракта ЛЖ (ВТАЖ) и ишемией миокарда на фоне микроциркуляторных нарушений. Однако в ряде экспериментальных исследований показано, что уже на ранних стадиях ГКМП до развития типичных морфологических проявлений формируются профибротические условия, которые могут быть основой дальнейших фиброзных изменений миокарда [1]. «Золотым стандартом» оценки стромы миокарда по-прежнему остается гистологическое исследование. Однако в последние годы для оценки степени выраженности фиброзных изменений в миокарде в клинической практике широко используются циркулирующие биомаркеры, основанные на измерении сывороточных пептидов, дериватов тканевого синтеза фибриллярных коллагенов и активности системы матриксных металлопротеиназ (ММП) и их ингибиторов, которые, к сожалению, имеют крайне низкую специфичность. В связи с этим продолжается активный поиск новых биомаркеров, значение которых для изучения фиброзных изменений в миокарде еще предстоит определить.

В связи с этим в рамках настоящего исследования предполагалось оценить перспективы клинического применения циркулирующих биомаркеров для характеристики фиброзных изменений в миокарде у пациентов с ГКМП с обструкцией выносящего тракта ЛЖ.

Материал и методы

В проспективное исследование включено 47 пациентов (29 женщин и 18 мужчин) с обструктивной формой ГКМП, отобранных для выполнения септальной миоэктомии. Протокол исследования получил одобрение локального этического комитета ФГБУ «НМИЦ им.В.А. Алмазова» Минздрава России. Все исследования с участием физических лиц выполнены в соответствии с Хельсинкской декларацией после подписания информированного согласия.

Клиническая характеристика пациентов и дизайн исследования представлены в таблице 1 и на рисунке 1. У всех пациентов с артериальной гипертензией последняя диагностирована после верификации диагноза ГКМП. Результаты инструментального обследования представлены в таблице 2. Всем пациентам проводилось ЭхоКГ исследование на аппарате Vivid 9 (GE, США) по стандартному протоколу с оценкой диастолической функции ЛЖ. Магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца выполнялась до хирургического вмешательства на высокопольном 3,0 Тл МР-томографе MAGNETOM Trio A Tim (Siemens) с синхронизацией ЭКГ. Обработку полученных МР-томограмм выполняли при помощи приложения MR Cardiac Analysis рабочей станции Syngo Via Siemens в соответствии с рекомендациями ACCF/ACR/ANA/NASCI/SCMR [2].

Сывороточный уровень С-реактивного белка определяли на автоматическом биохимическом анализаторе «Cobas Integra 400+» турбидиметрическим методом. Сывороточная концентрация N-терминального мозго-

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов с ГКМП

Показатель	Все пациенты, n=47	Женщины, n=29	Мужчины, n=18
Возраст, лет	55±9	58±9*	52±9
ИМТ, кг/м ²	29±4	29±3	27±5
СД, n (%)	1 (2,1)	1 (3,4)	0 (0)
АГ, n (%)	38 (79,2)	26 (87,7)	12 (66,7)
Курение, n (%)	18 (37,5)	6 (20,7)	12 (66,7)**
Синкопальные состояния, n (%)	7 (14,9)	2 (6,9)	5 (27,8)
Ангинозный синдром, n (%)	9 (18,8)	4 (13,8)	5 (27,8)
ФП, абс (%)	7 (14,6)	4 (13,8)	3 (16,7)
ОНМК, абс (%)	4 (8,3)	1 (3,4)	3 (16,7)
Риск ВСС, %	3,9 (2,4;4,5)	2,5 (2,4;3,4)	3,8 (2,8; 5,5)*
NT-proBNP, нг/мл	1006 [599; 2019]	1246 [656; 2344]	882,6 [469; 1526]
Бета-адреноблокаторы, n (%)	45 (95,7)	29 (100)	16 (88,9)
Ингибиторы АПФ / АРА, n (%)	16 (34)	11 (37,9)	5 (27,8)
Петлевые диуретики, n (%)	32 (68,1)	23 (79,3)	13 (72,2)
Антагонисты альдостерона, n (%)	16 (34)	11 (37,9)	5 (27,8)
Статины, n (%)	31 (66)	19 (65,5)	12 (66,7)

Достоверность различий в группах мужчин и женщин: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$. Данные представлены в виде $M \pm \sigma$ и медианы, 1-го и 3-го квартилей распределения. ИМТ – индекс массы тела; СД – сахарный диабет; АГ – артериальная гипертензия; ФП – фибрилляция предсердий; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе; ВСС – внезапная сердечная смерть; NT-pro-BNP – N-терминальный мозговой натрийуретический пропептид; ингибиторы АПФ / АРА – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента / антагонисты рецепторов ангиотензина II.

Рисунок 1. Дизайн исследования

Метод диагностики	Первичное обследование	Операция	Динамическое наблюдение		
			Стационарный этап: 7 дней после операции	Амбулаторный этап	
				Визит 1: 6 мес.	Визит 2: 1 год
Клинический осмотр	+		+	+	+
Эхокардиографическое исследование	+		+	+	+
Магнитно-резонансная томография сердца	+		+		
Биомаркеры	+				
Гистологическое исследование биоптатов миокарда		+			

вого натрийуретического пропептида (NT-proBNP) оценивалась электрохемилюминесцентным методом на анализаторе Elecsys (Roche Diagnostic). Сывороточные уровни трансформирующего ростового фактора бета1 (TGF- β 1; R&D system), матриксных металлопротеиназ -2, -9 (MMP-2, MMP-9, R&D system), тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ-1 (TIMP1, R&D system), галектина-3 (R&D system), солюбилизованного ST2 рецептора 4 интерлейкина 1 (sST2, Clinical diagnostics, Presage ST2 kit), C-телопептида коллагена I типа (CITP, MyBioSource) как маркера деградации коллагена, а также C-терминального пропептида коллагена I типа (PICP) (USCN Life Science) и N-терминального пропептида проколлагена III типа (PIIINP) (USCN Life Science) как маркеров синтеза коллагена определяли методом иммуноферментного анализа с детекцией на планшетном ридере «BioRad 690».

Для сравнения уровень циркулирующих биомаркеров оценивался также в группе практически здоровых доноров крови (средний возраст 51,5 \pm 5 лет).

Интраоперационные биоптаты миокарда фиксировались 10%-м забуференным формалином. Для оценки процентной доли фиброза в биоптатах миокарда проводился морфометрический анализ препаратов после окраски по Ван Гизону с эластикой (Masson elastic trichrome).

Результаты статистического анализа данных, имеющих приближенно нормальное распределение, представлены в виде среднего арифметического значения (M), среднеквадратичного отклонения (σ) и количества признаков в группе (n). Для представления дискретных переменных или количественных непрерывных переменных с ненормальным распределением использовалась медиана с интерквартильным размахом. Критерий значимости устанавливался на уровне $p < 0,05$. Корреляционные связи между парами количественных переменных оценивали, используя непараметрический критерий Спирмена. Для выявления независимого влияния на количественные показатели качественных факторов была использована процедура однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA).

Таблица 2. Данные инструментального обследования

Показатель	Исходно	7 дней	6 месяцев	12 месяцев
		После оперативного вмешательства		
Эхокардиографическое исследование				
ЛП, мм	46±6	44±5	46±3	46±6
МЖП, мм	22±4	14±3	14±3	16±3
ЗСЛЖ, мм	14±4	14±3	12±4	13±4
ОТС	0,808±0,169	–	–	–
КДР, мм	46±6	48±4	47±13	49±5
КСР, мм	26±5	30±4	28±10	26±1
ФВ, %	69±8	67±7	65±5	58±5
Индекс ММЛЖ, г/м²	255±94	–	–	–
ВТАЖ, dPmax	88±30	17±7	11±6	12±8
МН, степень	2 [0;3]	0 [0;2]	1 [0;3]	1 [0;2]
Ve/Va	1,0±0,4	–	1,1±0,4	1,0±0,4
DT, мс	260±87	–	240±24	191±40
ПЖ, мм	29±4	26±2	28±9	27±3
Магнитно-резонансная томография сердца				
ЛП, мм	47±8	44±6	–	–
МЖП, мм	24±4	15±5	–	–
ЗСЛЖ, мм	13±3	12±2	–	–
КДО, мл	129±30	123±24	–	–
КСО, мл	36±15	44±16	–	–
ФВ, %	72±8	64±8	–	–
УО, мл	92±24	79±17	–	–
ПЖ, мм	31±6	29±5	–	–
ПП, мм	43±6	41±7	–	–
SAM-синдром	(+) 100%	(-) 100%	–	–
LGE, % больных	(+) 100%	(+) 100%	–	–
% фиброза от мас- сы миокарда ЛЖ	8,7±3,3%	–	–	–

Данные представлены в виде $M \pm \sigma$ и медианы, 1-го и 3-го квартилей распределения. ЛП – левое предсердие; МЖП – межжелудочковая перегородка; ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка; ОТС – относительная толщина стенки левого желудочка; КДР – конечно-диастолический размер; КСР – конечно-систолический размер; КДО – конечно-диастолический объем; КСО – конечно-систолический объем; ФВ – фракция выброса; ВТАЖ – выносящий тракт левого желудочка; dPmax – максимальный градиент давления; МН – митральная недостаточность; DT – Deceleration time; ПЖ – правый желудочек; ПП – правое предсердие; SAM-синдром – переднесистолическое движение створок митрального клапана; LGE – позднее контрастное усиление.

Результаты

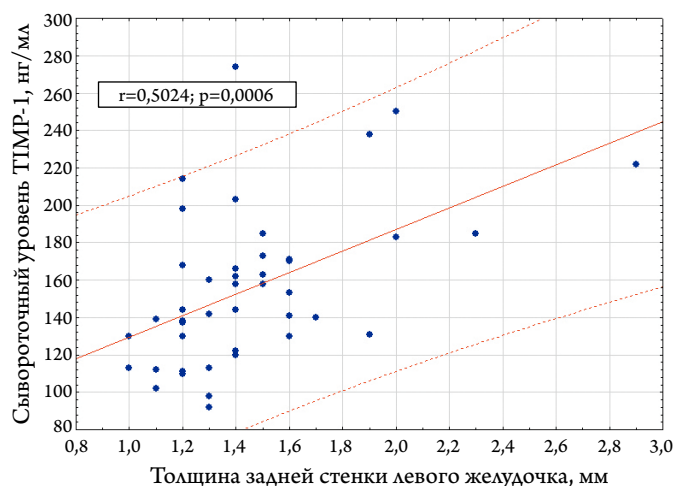
При анализе полученных данных установлено, что женщины, страдающие ГКМП, были старше ($p < 0,05$), у них чаще встречалась артериальная гипертензия ($p = 0,05$), они реже курили ($\chi^2 = 9,57$; $p = 0,002$) (табл. 1). Различались подгруппы и по выраженности клинических проявлений заболеваний. В частности, у мужчин чаще встречались синкопальные состояния ($p = 0,05$). Кроме того, они имели более высокий риск ВСС ($p = 0,028$). При анализе ЭхоКГ параметры и данные МРТ сердца отмечен более высокий индекс массы миокарда ЛЖ у мужчин по сравнению с женщинами [443 (338; 514) и 337 (251; 394) г/м²].

При гистологическом исследовании интраоперационных биоптатов миокарда наряду с классическими изменениями, характерными для ГКМП, такими как гипертрофия кардиомиоцитов, полиплоидия ядер, нарушение архитектоники миофибрилл, утолщение стенок интрамуральных коронарных артерий, определялся интерстициальный фиброз, площадь которого в среднем составила $13,9 \pm 6,9\%$. По данным МРТ сердца у всех пациентов, включенных в исследование, выявлены МР-признаки отсроченного контрастирования, которые варьировали от 4 до 15% в зависимости от массы миокарда ЛЖ. В результате процент фиброзных изменений в миокарде по данным анализа постконтрастных МР-последовательностей в среднем составил $8,7 \pm 3,3\%$ (табл. 2).

Исследование циркулирующих маркеров фиброза в сыворотке крови больных с обструктивной формой ГКМП выявило увеличение содержания метаболитов коллагена I и III типа, преимущественно за счет увеличения маркеров синтеза коллагена I типа (табл. 3). О нарушении процессов деградации коллагенов у больных ГКМП свидетельствовало повышение уровня СІТР, которое коррелировало с увеличением процента фиброзных изменений в миокарде по данным гистологического исследования ($r = 0,356$; $p = 0,028$). Несмотря на отсутствие различий в содержании TIMP-1 (фактора, регулирующего процесс деградации коллагена) в сыворотке крови пациентов с ГКМП и лиц контрольной группы, установлена прямая корреляционная связь между продукцией TIMP-1 и толщиной стенки ЛЖ (рис. 2). Интересен тот факт, что у пациентов с ГКМП был значительно повышен уровень MMP-9, источником которой традиционно принято считать клетки воспаления. В пользу этого представления говорят и данные об увеличении уровня циркулирующих TGF- β 1 и sST2. О связи процессов воспаления и фиброза свидетельствует и повышение уровня галектина-3 в сыворотке крови.

Возвращаясь к анализу гендерных различий, следует отметить более высокие уровни TIMP-1 и sST2 в сыворотке крови пациентов с ГКМП мужского пола по срав-

Рисунок 2. Корреляционная связь между толщиной стенки левого желудочка и уровнем тканевого ингибитора матриксной металлопротеиназы 1 типа (TIMP1) в сыворотке крови



$$\text{TIMP-1, нг/мл} = 72,1812 + 57,4273 \times x; 0,95 \text{ Pred. Int.}$$

Таблица 3. Уровень циркулирующих биомаркеров в сыворотке крови больных гипертрофической кардиомиопатией и в контрольной группе

Показатель	Контрольная группа, n=20	Пациенты с ГКМП, n=47
Галектин-3, нг/мл	6,07 \pm 1,43	8,26 \pm 2,06**
MMP-2, нг/мл	312 \pm 95	255 \pm 81*
MMP-9, нг/мл	283 (249; 509)	1153 (683; 1569)**
TIMP-1, нг/мл	146 \pm 38	161 \pm 51
Соотношение MMP-9/TIMP-1	2,8 (1,8; 4,6)	7,6 (4,3; 10,7)**
СІТР, нг/мл	0,311 (0,269; 0,415)	0,467* (0,273; 0,677)
PICP, нг/мл	28,5 (17; 59)	69 (33; 199)*
PIINP, нг/мл	11,0 (8,4; 12,7)	12,3 (8,6; 30,1) [†]
Соотношение PICP/PIINP	3,9 (2,2; 5,4)	4,6 (2,9; 8,7)
TGF- β 1, мг/мл	13,1 (12,0; 18,6)	21,0 (12,8; 25,0)*
sST2, пг/мл	15,4 (11,8; 18,5)	19,6 (15,7; 26,3)*

Достоверность различий по сравнению с контролем: [†] – $p < 0,05$; * – $p < 0,01$; ** $p < 0,001$. Данные представлены в виде $M \pm \sigma$ и медианы, 1-го и 3-го квартилей распределения. MMP – матриксная металлопротеиназа, TIMP-1 – тканевой ингибитор матриксных металлопротеиназ 1 типа, СІТР – С-телопептид коллагена I типа, PICP – С-терминальный пропептид коллагена I типа, PIINP – N-терминальный пропептид проколлагена III типа, TGF- β 1 – трансформирующий ростовой фактор, sST2 – солубилизованный ST2 рецептор 4 интерлейкина 1 (IL1 R4).

нению с женским: 173 (141; 222) против 141 (116; 164) нг/мл; $p = 0,004$ и 26,5 (18,7; 32) против 18 (14,4; 22,1) нг/мл; $p = 0,0008$ соответственно, что может рассматриваться в качестве дополнительного ФР развития фиброзных изменений у мужчин при ГКМП.

Не установлено ассоциации традиционных ФР и, в первую очередь, артериальной гипертензии с выраженностью фиброзных изменений в миокарде и уров-

нем циркулирующих маркеров фиброза. Возможно, это связано с модифицирующим действием лекарственной терапии, которую получали больные ГКМП. В частности, в сыворотке крови пациентов, получавших терапию антагонистами альдостерона, по сравнению с пациентами без вышеуказанной терапии выявлены более высокие значения концентрации TGF- β 1 [24,6 (20,8; 39,9) и 18 (11,9; 22,8) нг/мл; $p=0,0007$] и sST2 (22,6 \pm 7,3 и 17,6 \pm 7,3 нг/мл; $p=0,001$). Вероятно, антагонисты альдостерона назначались больным с более выраженными проявлениями СН, у которых уровни TGF- β 1 и sST2 были выше. В пользу данного представления говорит и прямая ассоциация уровня NT-proBNP с толщиной межжелудочковой перегородки ($r=0,390$; $p=0,009$) и увеличением диаметра левого предсердия ($r=0,314$; $p<0,05$). Подобный лекарственный «парадокс» мы прослеживаем и при анализе ассоциаций с терапией статинами: у больных, получавших статины, риск ВСС ниже [2,6% (2,2; 3,8)], чем у пациентов без указанной терапии [3,75% (2,65; 5,95)], $p<0,05$. Вероятно, объяснение этому следует искать в эпидемиологии ВСС у больных ГКМП, риск которой выше в возрасте до 30 лет, тогда как в более позднем возрасте большее значение имеют традиционные ФР, на которые успешно и влияет терапия статинами.

По данным ЭхоКГ исследования, максимальный градиент давления в ВТАЖ до хирургического лечения составил 88 (55; 192) мм рт. ст., толщина межжелудочковой перегородки 22 мм (16; 32) (табл. 2). После проведенной миоэктомии у всех пациентов отмечено значительное снижение градиента в ВТАЖ ($p=0,0002$). Вместе с тем размер левого предсердия, имевший тенденцию к снижению в раннем послеоперационном периоде, возвращался к исходным значениям к 6-му месяцу наблюдения.

Обсуждение

В ряде крупных исследований, в которых анализировались данные пациентов с ГКМП, также как и в нашем исследовании, отмечено, что женщины были старше, имели более выраженные клинические проявления и ЭхоКГ признаки диастолической дисфункции, нуждались в более интенсивном наблюдении и раннем рассмотрении хирургической тактики [3, 4]. Нарушение процессов релаксации миокарда у больных ГКМП может быть связано как с мутационными изменениями сократительных белков кардиомиоцитов и развитием гипертрофии, так и с увеличением фиброза. Несмотря на то, что гендерных различий в функциональных свойствах миофибрилл и их чувствительности к кальцию не установлено, у женщин выявлены особенности фосфорилирования саркомерных белков и состава изоформ тайтина. Эти данные, а также больший процент фиброзных изменений в миокарде, о чем свидетельствуют результаты исследо-

вания L. L. A. M. Nijenkamp с соавт., могут служить объяснением гендерного феномена при ГКМП [5]. С учетом ограниченного числа обследованных в настоящей работе выявлена лишь тенденция к увеличению доли фиброзных изменений в миокарде у женщин с ГКМП: 13,1% (8,0; 18,8) по сравнению с 11,1% (9,6; 15,5). Следует отметить, что дополнительной причиной развития фиброзных изменений в миокарде у больных ГКМП может быть артериальная гипертензия, которая в нашем исследовании также чаще встречалась у женщин.

Нормальная функция желудочков требует сохранной архитектоники миокарда. Нарушение баланса между синтезом и деградацией белков внеклеточного матрикса приводит к функциональным нарушениям и, в первую очередь, к повышению жесткости миокарда. Поэтому развитие миокардиального фиброза при ССЗ сопровождается систолической и диастолической дисфункцией, нарушениями ритма и ВСС. Кроме того, периваскулярный фиброз в условиях гемодинамического стресса может вызывать нарушение перфузии миокарда. При обструктивной форме ГКМП триггерами интерстициального и периваскулярного фиброза могут быть перегрузка давлением, связанная с обструкцией ВТАЖ, перегрузка объемом вследствие митральной недостаточности и микроваскулярная ишемия миокарда. Однако устранение обструкции ВТАЖ, как показало настоящее исследование, не оказывает существенного влияния на отдаленный прогноз структурных изменений миокарда. В связи с этим актуальной представляется ранняя диагностика фиброзных изменений миокарда при ГКМП [6].

Гистологическое исследование биоптатов миокарда традиционно рассматривается в качестве «золотого стандарта» диагностики фиброзных изменений. Однако ограниченный объем исследуемого материала, а также очаговость процесса не всегда служат надежным отражением тяжести фиброзных изменений миокарда в целом. Примером мозаичности фиброза могут служить данные гистологического исследования интраоперационной биопсии миокарда одного пациента в различных участках одного сегмента (рис. 3).

Эхокардиографическое исследование также позволяет выявлять фиброзные изменения за счет анализа диапазона плотности распределения пикселей, для которой установлена тесная корреляция с объемной концентрацией фракции коллагена. Однако диагностическая ценность такого подхода нуждается в дальнейшем уточнении. Косвенно судить о выраженности фиброзных изменений можно на основании анализа показателей диастолической функции ЛЖ и увеличения объема левого предсердия.

Дополнительные возможности для анализа степени тяжести фиброзных изменений предоставляет метод

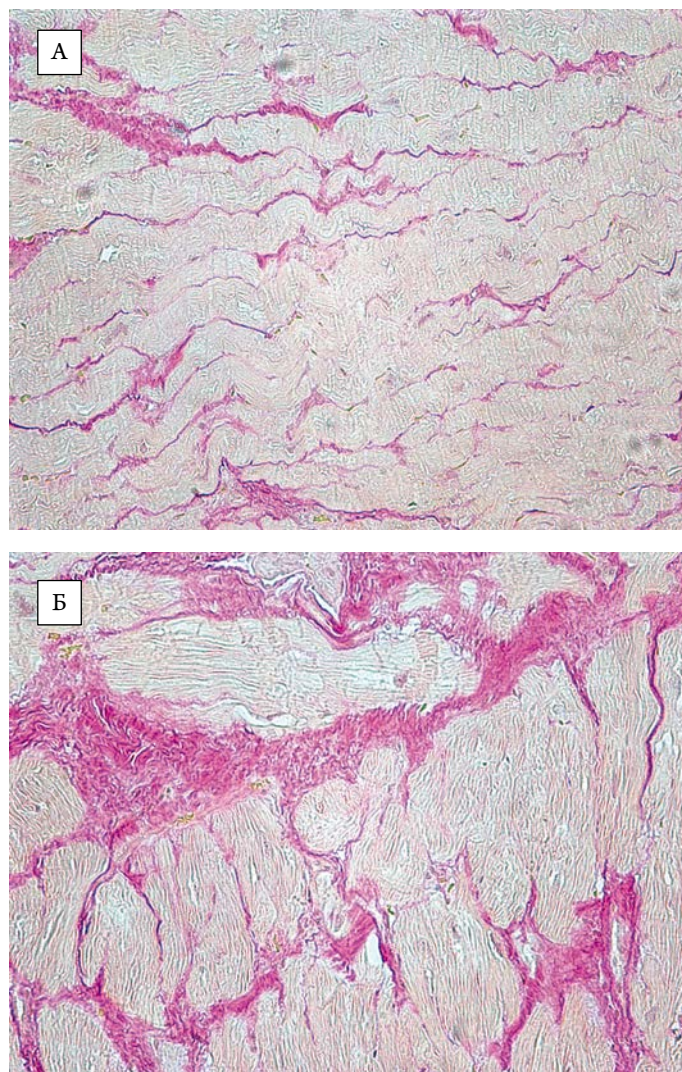
МРТ сердца с контрастным усилением. В частности, охарактеризовать диффузные изменения структуры миокарда позволяет количественная оценка внеклеточного объема. В частности, установлены корреляционные связи между гипертрофией ЛЖ по данным оценки массы миокарда, систолической/диастолической его функцией и площадью остроченного контрастирования. Однако ассоциаций отсроченного контрастирования с показателями повреждения миокарда (уровнем тропонина I), СН (уровень натрийуретического пептида), маркерами синтеза и деградации коллагена (P1CP, CITP, MMP-1, TIMP-1), а также возрастом пациентов, выраженностью гипертрофии ЛЖ и размером левого предсердия в данном исследовании не выявлено.

Кардиомиоциты, клетки сосудистой стенки, а также клетки воспаления могут способствовать развитию фиброза не только за счет секреции профиброгенных факторов, но и за счет продукции эндогенных протеаз, участвующих в метаболизме внеклеточного матрикса. Последние нарушают связь между сократительными элементами и стромой миокарда, приводя к его дисфункции. Высокий уровень MMP-9 в сыворотке крови, выявленный в настоящем исследовании, отражает интенсивность обновления внеклеточного матрикса, что предопределяет прогрессирование гипертрофии и фиброзных изменений миокарда, ассоциированных с развитием сердечно-сосудистых осложнений [7].

TGF- β 1 в настоящее время признан в качестве основного паракринного регулятора образования соединительной ткани, благодаря которому на клеточном уровне реализуются основные эффекты АП. Уникальность данного ростового фактора заключается в плеiotропной природе его действия. Он оказывает стимулирующее действие на клетки мезенхимального происхождения (фибробласты, тучные клетки, адипоциты) и обладает ингибирующим действием на клетки эпителиальной (эндотелий) и нейроэктодермальной природы. У обследованных нами пациентов с ГКМП выявлен повышенный уровень TGF- β 1, что согласуется с ранее опубликованным исследованием, в котором повышенный уровень TGF- β 1 имели пациенты с ГКМП с более высоким ФК СН, более высоким уровнем натрийуретического пептида и более частыми повторными госпитализациями [8]. Таким образом, повышенный уровень TGF- β 1 может служить прогностическим фактором неблагоприятных событий у пациентов с ГКМП.

В последние годы для оценки тяжести структурных изменений миокарда успешно применяется исследование циркулирующего галектина-3, который отражает сопряженность процессов воспаления, фиброза и репарации. В недавно опубликованном мета-анализе подтверждено, что сывороточный уровень галектина-3 может рассма-

Рисунок 3. Пример мозаичности фиброза у одного пациента в различных участках (А и Б) одного сегмента. Окраска по Ван Гизону с эластикой x200.



триваться, как независимый предиктор смертности и ре-госпитализаций у больных с СН [9]. В нашем исследовании уровень галектина-3 был значительно повышен как у мужчин, так и у женщин. Однако прямых корреляционных связей между тяжестью фиброзных изменений и показателями диастолической дисфункции миокарда не отмечено, что, возможно, связано с ограниченным объемом выборки.

В ответ на биомеханический стресс активируется система интерлейкин (IL) – 33/ST2L, оказывающая кардиопротективное действие. Растворимая изоформа sST2 обладает высоким сродством к IL-33 и конкурирует с трансмембранной изоформой ST2L за связывание с рецептором, приводя к прерыванию взаимодействия между IL-33 и его лигандом, что сопровождается утратой кардиопротективного эффекта. Поэтому повышение уровня sST2 долгое время пытались рассматривать в качестве прогностического маркера при воспалительных и ССЗ [10]. Согласно литературным данным уро-

вень sST2, превышающий 35 пг/мл, ассоциирован с неблагоприятным прогнозом у больных СН. Однако в нашем исследовании у всех пациентов регистрировались значения sST2, не превышающие 26 пг/мл, что с учетом возраста пациентов и проводимой медикаментозной терапии свидетельствовало об относительно благоприятном течении заболевания.

Среди предикторов ВСС, наряду с хорошо известными основными ФР, фигурирует такой МР-маркер фиброзных изменений в миокарде, как отсроченное контрастирование [11]. Показано, что увеличение процента позднего контрастного усиления $\geq 15\%$ от массы миокарда ассоциировано с двукратным увеличением риска ВСС [12]. Однако четких рекомендаций, позволяющих использовать данный критерий в выборе тактики ведения пациентов с ГКМП, на сегодняшний день не существует [13].

Поводя итог вышеизложенному, следует подчеркнуть важность оценки фиброзных изменений в миокарде не только с точки зрения прогнозирования риска ВСС,

который в настоящем исследовании был тесно связан с процентом фиброза ($r=0,337$; $p=0,03$), но и с учетом необходимости модификации терапии в связи с низкой эффективностью обратного ремоделирования левых камер в отдаленные сроки после септальной миоэктомии. Высокий уровень циркулирующих релевантных маркеров фиброза, а также тот факт, что сердечный фиброз является прежде всего гуморальнозависимым событием, диктуют необходимость применения блокаторов РААС у больных ГКМП после выполнения септальной миоэктомии.

Финансирование

Исследование выполнялось в рамках государственного задания Министерства здравоохранения РФ рег. № НИОКТР 117121400136 «Метаболомные и транскриптомные маркеры развития фиброза».

Конфликт интересов не заявляется.

Статья поступила 12.04.19

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Kim JB, Porreca GJ, Song L, Greenway SC, Gorham JM, Church GM et al. Polony Multiplex Analysis of Gene Expression (PMAGE) in Mouse Hypertrophic Cardiomyopathy. *Science*. 2007;316(5830):1481–4. DOI: 10.1126/science.1137325
- Hundley WG, Bluemke DA, Finn JP, Flamm SD, Fogel MA, Friedrich MG et al. ACCF/ACR/AHA/NASCI/SCMR 2010 Expert Consensus Document on Cardiovascular Magnetic Resonance: A Report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents. *Circulation*. 2010;121(22):2462–508. DOI: 10.1161/CIR.0b013e3181d44a8f
- Geske JB, Ong KC, Siontis KC, Hebl VB, Ackerman MJ, Hodge DO et al. Women with hypertrophic cardiomyopathy have worse survival. *European Heart Journal*. 2017;38(46):3434–40. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx527
- Meghji Z, Nguyen A, Fatima B, Geske JB, Nishimura RA, Ommen SR et al. Survival Differences in Women and Men After Septal Myectomy for Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. *JAMA Cardiology*. 2019;4(3):237. DOI: 10.1001/jamacardio.2019.0084
- Nijkamp LLAM, Bollen IAE, van Velzen HG, Regan JA, van Slegtenhorst M, Niessen HWM et al. Sex Differences at the Time of Myectomy in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circulation: Heart Failure*. 2018;11(6):e004133. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.004133
- Frangogiannis NG. Cardiac fibrosis: Cell biological mechanisms, molecular pathways and therapeutic opportunities. *Molecular Aspects of Medicine*. 2019; 65:70–99. DOI: 10.1016/j.mam.2018.07.001
- Münch J, Avanesov M, Bannas P, Säring D, Krämer E, Mearini G et al. Serum Matrix Metalloproteinases as Quantitative Biomarkers for Myocardial Fibrosis and Sudden Cardiac Death Risk Stratification in Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy. *Journal of Cardiac Failure*. 2016;22(10):845–50. DOI: 10.1016/j.cardfail.2016.03.010
- Ayça B, Sahin I, Kucuk SH, Akin F, Kafadar D, Avşar M et al. Increased Transforming Growth Factor- β Levels Associated with Cardiac Adverse Events in Hypertrophic Cardiomyopathy: High TGF- β worsens prognosis in HCM. *Clinical Cardiology*. 2015;38(6):371–7. DOI: 10.1002/clc.22404
- Gehlken C, Suthahar N, Meijers WC, de Boer RA. Galectin-3 in Heart Failure: An Update of the Last 3 Years. *Heart Failure Clinics*. 2018;14(1):75–92. DOI: 10.1016/j.hfc.2017.08.009
- Thomas MR, Lip GYH. Novel Risk Markers and Risk Assessments for Cardiovascular Disease. *Circulation Research*. 2017;120(1): 133–49. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.309955
- Marian AJ, Braunwald E. Hypertrophic Cardiomyopathy: Genetics, Pathogenesis, Clinical Manifestations, Diagnosis, and Therapy. *Circulation Research*. 2017;121(7):749–70. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.117.311059
- Chan RH, Maron BJ, Olivetto I, Pencina MJ, Assenza GE, Haas T et al. Prognostic Value of Quantitative Contrast-Enhanced Cardiovascular Magnetic Resonance for the Evaluation of Sudden Death Risk in Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circulation*. 2014;130(6):484–95. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.007094
- Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggrefe M, Camm J et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *European Heart Journal*. 2015;36(41):2793–867. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv316

Емелина Е. И.¹, Ибрагимова А. А.¹, Ганиева И. И.²,
Гендлин Г. Е.¹, Никитин И. Г.¹, Куулар А. А.³, Ситникова М. Ю.³

¹ ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава РФ, Москва, Россия

² ГБУЗ «Городская клиническая больница имени В. М. Буянова» ДЗМ, Москва, Россия

³ ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава РФ, Санкт-Петербург, Россия

РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ С ТЯЖЕЛОЙ СИСТОЛИЧЕСКОЙ ДИСФУНКЦИЕЙ, ВОЗНИКШЕЙ НА ФОНЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ

Цель	Сравнительный анализ структурно-функциональных особенностей сердца у пациентов с токсической кардиомиопатией (ТКМП) с низкой фракцией левого желудочка (ФВ ЛЖ) и тяжелой хронической сердечной недостаточностью (ХСН) с таковыми у пациентов с идиопатической дилатационной кардиомиопатией (ДКМП) с аналогичными ФВ ЛЖ и тяжестью ХСН.
Материал и методы	В наблюдательное одноцентровое исследование были включены 15 пациентов с ТКМП (12 из них получали схемы, содержащие антрациклиновые антибиотики, 3 – таргетные препараты) и 26 пациентов с идиопатической ДКМП. Сравнивались показатели эхокардиографии пациентов с ТКМП и ДКМП с сопоставимой низкой ФВ ЛЖ менее 40%.
Результаты	У больных с тяжелым поражением сердца на фоне лечения противоопухолевыми препаратами с низкой ФВ ЛЖ объемные и линейные показатели левого и правого желудочков сердца, левого предсердия (индекс объема левого предсердия (иОЛП) – 33,7 (21,5–36,9) мл/м ² , конечно-диастолический размер правого желудочка (КДРпж) – 2,49 (1,77–3,53) см, индексированный конечно-диастолический объем (иКДО) – 78,0 (58,7–90,0) мл/м ²) оказались значительно меньше таковых в группе ДКМП (иОЛП – 67,1 (51,1–85,0) мл/м ² , КДРпж – 4,05 (3,6–4,4) см, иКДО – 117,85 (100,6–138,5) мл/м ² , $p < 0,0001$). При этом в сравниваемых группах не отличались толщина стенок ЛЖ, значения систолического давления в легочной артерии. И у мужчин, и у женщин с ТКМП показатели иОЛП и индексированный конечно-диастолический объем оказались значительно меньше, чем у мужчин и женщин с ДКМП.
Заключение	Результаты исследования выявили значительные различия в показателях ремоделирования сердца. У больных с ТКМП, в отличие от пациентов с ДКМП, несмотря на выраженное снижение ФВ ЛЖ, наблюдалось отсутствие дилатации ЛЖ сердца или умеренное увеличение его объемных показателей при более тяжелом соматическом статусе.
Ключевые слова	Ремоделирование сердца; кардиотоксичность; противоопухолевая терапия; антрациклиновые антибиотики
Для цитирования	Emelina E. I., Ibragimova A. A., Ganieva I. I., Gendlin G. E., Nikitin I. G., Sitnikova M. Yu. et al. Heart remodeling in patients with severe systolic dysfunction due to cancer chemotherapy. <i>Kardiologiia</i> . 2020;60(3):51–58. [Russian: Емелина Е.И., Ибрагимова А.А., Ганиева И.И., Гендлин Г.Е., Никитин И.Г., Ситникова М.Ю. и др. Ремоделирование сердца у больных с тяжелой систолической дисфункцией, возникшей на фоне противоопухолевой терапии. <i>Кардиология</i> . 2020;60(3):51–58.]
Автор для переписки	Гендлин Геннадий Ефимович. E-mail: rgmugt2@mail.ru

В настоящее время благодаря разработке новых схем лечения больных с онкологическими заболеваниями существенно возросла продолжительность их жизни. Однако применение препаратов, входящих в состав противоопухолевых схем, таких как антрациклины, трастузумаб и другие блокаторы рецепторов HER2 (human epidermal growth factor – фактор роста эпидермиса), антиметаболиты, алкилирующие агенты, ингибиторы тирозинкиназы (ИТК), ингибиторы ангиогенеза, связано с риском развития кардиотоксичности [1].

Спектр неблагоприятных сердечно-сосудистых эффектов препаратов, применяемых в онкологии, доста-

точно широк, в то же время по-прежнему отсутствует определение термина кардиотоксичности. Большинство современных дефиниций в руководствах и в клинических испытаниях сосредоточены на снижении ФВ ЛЖ (ФВ ЛЖ) сердца в процессе противоопухолевого лечения или после него и на развитии клинической картины СН [2].

Сегодня имеется достаточно большое количество работ, посвященных кардиальным осложнениям противоопухолевой терапии [3, 4]. В 2016 г. на ежегодном конгрессе Европейского общества кардиологов (ESC) был представлен принципиально новый документ с из-

ложением позиции европейских кардиологов по мониторингу кардиотоксичности на фоне противоопухолевого лечения [5].

Согласно этому документу сердечно-сосудистые осложнения терапии онкологического заболевания можно разделить на основные категории, которые обсуждаются в этом документе: дисфункция миокарда и СН, ИБС, клапанная патология, нарушения ритма и проводимости сердца (особенно вызванные лекарствами, пролонгирующими интервал QT), АГ, тромбозмболические осложнения, заболевания периферических сосудов, инсульт, легочная гипертензия, заболевания перикарда. Наиболее хорошо изучена антрациклиновая (доксорубициновая) кардиотоксичность.

В то же время появление каждого нового эффективно-противоопухолевого препарата ассоциировано с возможным нежелательным сердечно-сосудистым действием. Так, с 2012 г. одобрен новый класс препаратов – ингибиторы контрольных точек иммунитета, которые представляют собой моноклональные антитела, нацеленные на цитотоксические Т-лимфоциты, связывающие рецепторы PD-1, PD-L1 и CTLA4. Эти лекарственные средства играют ключевую роль в реализации противоопухолевого иммунного ответа и ускользании опухоли от иммунного надзора [6]. Доказана их эффективность в лечении многих диссеминированных форм злокачественных новообразований, в частности, меланомы, рака легких, лимфом. Однако показано, что их применение связано с риском развития фульминантного миокардита, особенно при комбинированной схеме терапии [6].

Понимание важности борьбы с кардиотоксичностью, возникающей при лечении онкологических заболеваний, привело в настоящее время к созданию в развитых странах кардио-онкологических клиник [7, 8]. Их задачей является предварительное обследование и при необходимости лечение осложнений химиолучевой терапии в ближайшем и отдаленном периоде после завершения курса полихимиотерапии.

Многие рекомендации, представляемые в литературе уважаемыми учреждениями, имеющими опыт работы с такими пациентами, не являются национальными или международными – они представляют собой опыт конкретных коллективов. Наиболее интересной является разработанная в клинике Мэйо шкала оценки риска кардиотоксичности при противоопухолевой терапии, мониторинг и рекомендации по лечению этого состояния [9].

Следует сказать, что существует определенный парадокс: с одной стороны, широко известно, что кардиотоксические осложнения бывают крайне тяжелыми с развитием кардиомиопатии с низкой систолической функцией (ФВ ЛЖ <40%), ХСН III–IV ФК, что приводит к смерти; с другой стороны, они возникают достаточно редко

(при применении доксорубицина – до 10%) [10, 11]. Так, Lenneman A.J. с соавт. провели ретроспективный анализ за период с 1987 по 2011 гг. Всего за этот период произведено 51 312 трансплантаций сердца по поводу терминальных стадий ХСН, из них выявлено 453 (0,88%) пациента, подходящих под понятие «адриамициновая кардиомиопатия» [12].

Такая низкая событийность заставляет в исследованиях в этой области использовать мягкие конечные точки, например, влияние препаратов на концентрацию тропонина, N-концевого фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида (NTproBNP) и т. д. [13].

Несмотря на возрастающее количество клинических исследований в этой области, закономерности ремоделирования миокарда и его регенераторные возможности после применения противоопухолевой терапии в период прогрессивного роста остаются малоизученными, и кардиомиопатия вследствие воздействия противоопухолевых препаратов рассматривается многими авторами, как дилатационная [14, 15]. На сегодняшний день считается, что ранняя кардиотоксичность связана с развитием дилатационной кардиомиопатии (ДКМП) с уменьшением массы и стенки ЛЖ. Считается, что у пациентов, переболевших в детском возрасте, может наблюдаться рестриктивная кардиомиопатия. Хроническая прогрессирующая кардиотоксичность с поздним началом характеризуется сердечной дисфункцией после латентного периода в 1 или более лет после завершения лечения антрациклиновыми антибиотиками. При этом типе кардиотоксичности существует бессимптомный период. После этого может развиваться хроническая ДКМП с рестрикцией или рестриктивная кардиомиопатия с последующим развитием застойной СН [16].

Цель исследования: сравнительный анализ структурно-функциональных особенностей сердца у больных с токсической КМП (ТКМП) с низкой ФВ ЛЖ и тяжелой ХСН с таковыми у пациентов с идиопатической ДКМП с аналогичными ФВ ЛЖ и тяжестью ХСН.

Материал и методы

За 15-летний период нами на кафедре госпитальной терапии № 2 лечебного факультета РНИМУ им. Н. И. Пирогова на базе ГКБ № 12 и ГКБ № 24 обследовано более 200 пациентов с лимфомами, получавших лечение схемами химиолучевой терапии, включавшими антрациклины, 216 больных с хроническим лимфолейкозом, 97 больных с хроническим миелолейкозом.

Исследование носило наблюдательный характер. Добровольное информированное согласие на обследование и лечение было получено у всех больных.

Тяжелая кардиотоксичность с развитием ХСН с низкой (<40%) ФВ ЛЖ была диагностирована у 10 паци-

Таблица 1. Анамнестические данные больных с ТКМП

№	Возраст	Пол	Диагноз	Препарат	Преморбид.	Судьба	ФК СН	Давность СН, мес.
1	54	Жен.	ЛХ	Антр.	Здорова	Жива, эфф. лечение	III	48
2	48	Муж.	НХЛ	Антр.	Губч. миокард	Жив, эфф. лечение	III	24
3	65	Жен.	НХЛ	Антр.	ЖЭ	Жива, эфф. лечение	III	24
4	21	Муж.	ЛХ	Антр.	Здоров	Жив, эфф. лечение	III	132
5	61	Муж.	ХМЛ	Нил.	Здоров	Жив, эфф. лечение	II	36
6	47	Жен.	РМЖ+ОЛЛ	Антр. + ЛТ	Здорова	Жива, эфф. лечение	III	120
7	58	Жен.	НХЛ	Антр.	Здорова	Жива, эфф. лечение	II	12
8	24	Муж.	ЛХ	Антр.	Здоров	Неизвестно	III	48
9	74	Муж.	ХЛЛ	Ибр. + Обин.	ФП	Умер от пневмонии	III	0,25
10	49	Жен.	ЛХ	Антр.	Здорова	Умерла	III	12
11	35	Жен.	ЛХ	Антр.	Здорова	Умерла	III	120
12	40	Жен.	ЛХ	Антр.	Здорова	Умерла	III	72
13	43	Жен.	НХЛ	Антр.	Здорова	Умерла	III	36
14	65	Жен.	РМЖ	Антр. + Траст.	Здорова	Умерла	III	24
15	77	Муж.	Рак легих	Пембр.	Здоров	Жив, эфф. лечение	III	6

Антр. – антрациклины. Ибр. – ибрутиниб. Обин. – обинутузумаб. Нил. – нилотиниб. Пембр. – пембролизумаб. Траст. – трастузумаб. Жен – женский пол. Муж – мужской пол. ЛХ – лимфома Ходжкина. НХЛ – неходжкинская лимфома. ОЛЛ – острый лимфобластный лейкоз. РМЖ – рак молочной железы. ЛТ – лучевая терапия. ЖЭ – желудочковая экстрасистолия. ФП – фибрилляция предсердий.

ентов, получавших антрациклины в составе схем химиолучевой терапии, и у одного больного с хроническим миелолейкозом на фоне лечения нилотинибом. Кроме того, нами наблюдались 2 больных раком молочной железы, получавших лечение доксорубицином (и трастузумабом), пациент с раком легкого, получавший терапию пембролизумабом, и пациент, страдающий хроническим лимфолейкозом с ТКМП, возникшей при введении обинутузумаба на фоне ибрутиниба (табл. 1). Всем больным проводилось клиническое обследование, электрокардиография, ЭхоКГ обследование (ЭхоКГ) на ультразвуковом сканнере AcusonSequía 512, США. У 3 пациентов отмечалась остро начавшаяся хроническая прогрессирующая кардиотоксичность, у 8 – поздно начавшаяся хроническая прогрессирующая, у 4 – отдаленная кардиотоксичность. Из них у 9 пациентов выявлена ФВ ЛЖ <30%, у 6 пациентов ФВ ЛЖ составляла от 31 до 38,5%.

Таблица 2. Клинико-демографические характеристики в исследуемых группах

Показатель	ТКМП, n=15	ДКМП, n=26	p
Возраст (лет)	49,0 (40,0–65,0)	48,5 (44,0–55,0)	0,72
Женщины, n (%)	9 (60)	10 (38,5)	0,18
Мужчины, n (%)	6 (40)	16 (61,5)	
ФК (II/III/IV), n	2/13/0; 15	4/13/2; 19	0,33
Длительность ХСН (мес.)	36,0 (12,0–72,0)	24,0 (9,0–72,0)	0,92

ТКМП – токсическая кардиомиопатия. ДКМП – дилатационная кардиомиопатия. ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка. ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

Показатели ЭхоКГ пациентов с ТКМП сравнивались с таковыми у 26 больных с идиопатической ДКМП с аналогичной низкой ФВ ЛЖ (контрольная группа). При формировании контрольной группы совершенно исключались алкоголизм, СД, артериальная гипертензия. Части больных с идиопатической ДКМП была проведена коронароангиография и скintiграфия миокарда. В контрольную группу не включали женщин с перипартальной кардиомиопатией. Возраст больных в исследуемых группах не отличался (табл. 2). Данные пациентов с ТКМП и ДКМП представлены до лечения или в начале лечения. У 17 пациентов с ДКМП выявлена ФВ ЛЖ <30%, у 9 пациентов ФВ ЛЖ составляла от 31 до 37%. Следует сказать, что среди больных, получающих лечение схемами, включающими доксорубин, значительно больше было женщин, (по-видимому, вследствие их большей чувствительности к доксорубину), в то время как в контрольной группе ДКМП преобладали мужчины (табл. 2). В обеих группах у пациентов превалировал синусовый ритм, $p=0,32$. У 7 больных ДКМП не было доступной информации о ФК и длительности ХСН.

Методы статистического анализа. Использовались методы Манна–Уитни для сравнения двух независимых величин, Уилкоксона – для сравнения двух зависимых выборок, χ^2 Пирсона – для оценки относительных показателей (частот и долей). Все данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха и доверительного 95-процентного интервала (95% ДИ) или абсолютных чисел и процентов. Учитывая небольшую выборку обследуемых, принят уровень статистической значимости $p<0,005$.

Таблица 3. Эхокардиографические показатели каждого пациента с ТКМП с тяжелым поражением сердца после применения противоопухолевых препаратов

№	Пол	Препарат	ФВлж, %	иОЛП, мл/м ²	КДОлж, мл	КСОлж, мл	СДЛА, мм рт. ст.
1	Жен.	Антр.	28,0	45	98	70,6	47
2	Жен.	Антр.	22,5	23,7	134,9	104,5	40,9
3	Жен.	Антр.	28,4	30,6	161,6	115,7	50
4	Жен.	Антр.	31,5	21,5	92,9	63,6	22,8
5	Жен.	Антр.	24,6	19,5	144,2	108,7	59,3
6	Жен.	Антр.	33,4	33,7	101,1	67,3	65
7	Жен.	Антр. + Траст.	15,3	33,8	83,3	70,5	29,7
8	Жен.	Антр.	22,9	40,1	131,4	101,3	55
9	Жен.	Антр.	18,0	46,0	180,0	147,6	60
10	Муж.	Ибр. + Обин.	30,3	36,9	165,9	107,6	25
11	Муж.	Антр.	38,5	34,9	184,4	113,4	35
12	Муж.	Антр.	37,2	16,7	125	78,5	51,2
13	Муж.	Антр.	24,5	24,8	124,4	93,9	30
14	Муж.	Нил.	26,4	13,9	165,5	121,8	71
15	Муж.	Пембр.	35,0	35,5	168,0	109,0	43

ФВлж (%) – $n > 55$; иОЛП (мл/м²) – n : 16–28;

КДОлж (мл) – Ж: 56–104; М: 67–155; КСОлж (мл) – Ж: 19–59 М: 22–58; СДЛА (мм рт. ст.) – $n < 30$.

Жен. – женский пол. Муж. – мужской пол. Ибр. – ибрутиниб. Нил. – нилотиниб. Обин. – обинутузумаб. Пембр. – пембролизумаб.

Траст. – трастузумаб. иОЛП – индекс объема левого предсердия. КДО – конечно-диастолический объем. КСО – конечно-систолический объем. ФВлж – фракция выброса левого желудочка. СДЛА – систолическое давление в легочной артерии.

Таблица 4. Сравнительная характеристика линейных и объемных показателей сердца у пациентов с ТКМП и ДКМП с низкой ФВлж

Группы/показатели	ТКМП, $n=15$	ДКМП, $n=26$	p
ЧСС (уд/мин)	98 (94,0–122,0), 95% ДИ: 86,4–109,6	86,0 (63,0–100,0), 95% ДИ: 72,0–100,0	0,006
ФВлж (%)	28,0 (22,9–33,4), 95% ДИ: 23,7–32,3	25,5 (24,0–32,0), 95% ДИ: 21,6–29,5	0,82
ЛП (см)	3,99 (3,6–4,7), 95% ДИ: 3,5–4,5	4,9 (4,5–5,3), 95% ДИ: 4,4–5,4	0,0006
иОЛП (мл/м ²)	33,7 (21,47–36,9), 95% ДИ: 27,4–40,0	67,1 (51,1–85,0), 95% ДИ: 47,5–86,7	<0,0001
КДРпж (см)	2,49 (1,77–3,53), 95% ДИ: 1,8–3,2	4,05 (3,6–4,4), 95% ДИ: 3,6–4,5	0,0001
КДРлж (см)	5,59 (5,2–6,0), 95% ДИ: 5,3–5,9	6,6 (6,1–6,9), 95% ДИ: 6,1–7,1	<0,0001
иКДО (мл/м ²)	78,0 (58,7–90,0), 95% ДИ: 65,9–90,1	117,85 (100,6–138,5), 95% ДИ: 102,2–133,5	<0,0001
иКСО (мл/м ²)	55,7 (36,8–66,2), 95% ДИ: 46,6–64,8	88,4 (73,4–95,2), 95% ДИ: 74,8–102,0	<0,0001
СДЛА (мм рт. ст.)	47,0 (30,0–59,3), ДИ: 37,5–56,5	45,5 (36,4–52,0), 95% ДИ: 38,3–52,7	0,93
ТМЖП (см)	0,9 (0,72–1,04), 95% ДИ: 0,75–1,05	0,97 (0,9–1,1), 95% ДИ: 0,82–1,12	0,16

ТКМП – токсическая кардиомиопатия. ДКМП – дилатационная кардиомиопатия. ЧСС – частота сердечных сокращений.

ФВлж – фракция выброса левого желудочка. ЛП – диаметр левого предсердия. иОЛП – индекс объема левого предсердия.

КДРпж – конечно-диастолический размер правого желудочка. КДРлж – конечно-диастолический размер левого желудочка.

иКДО – индексированный конечно-диастолический объем. иКСО – индексированный конечно-систолический объем.

СДЛА – систолическое давление в легочной артерии. ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки.

Таблица 5. иОЛП, КДО и ФВлж в зависимости от длительности ХСН

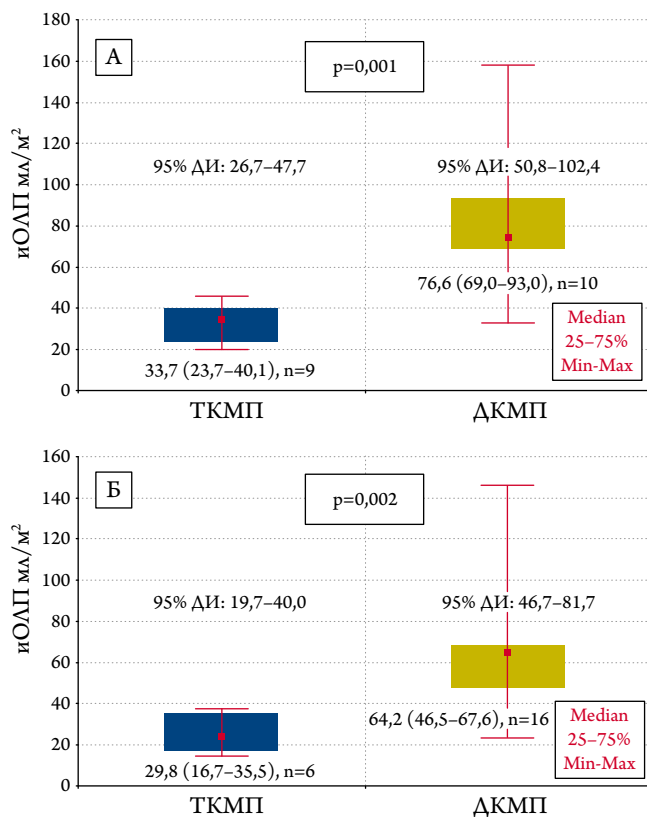
Показатель	ТКМП, $n=15$	p	ДКМП, $n=19$	p
иОЛП (мл/м ²), ХСН <24 мес.	34,9 (30,6–36,9)	0,14	63,4 (40,2–85,0)	0,33
иОЛП (мл/м ²), ХСН >24 мес.	23,1 (18,1–36,9)		68,1 (61,4–96,6)	
КДО (мл/м ²), ХСН <24 мес.	85,6 (78,0–96,5)	0,13	100,0 (95,0–121,3)	0,1
КДО (мл/м ²), ХСН >24 мес.	66,3 (54,9–81,9)		123,5 (106,1–142,5)	
ФВлж (%), ХСН <24 мес.	28,4 (18,0–35,0)	0,77	26,5 (25,0–32,0)	0,97
ФВлж (%), ХСН >24 мес.	27,2 (24,6–32,5)		25,0 (24,5–33,0)	

ТКМП <24 мес. – $n=7$; ТКМП >24 мес. – $n=8$; ДКМП <24 мес. – $n=10$; ДКМП >24 мес. – $n=10$.

иОЛП – индекс объема левого предсердия. КДО – конечно-диастолический объем. ФВлж – фракция выброса левого желудочка.

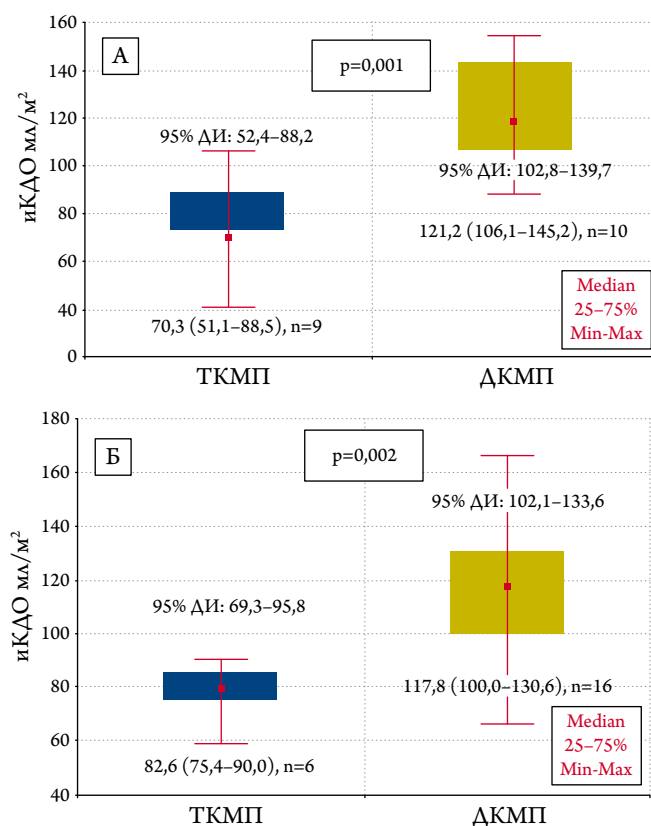
ХСН – хроническая сердечная недостаточность. ДКМП – дилатационная кардиомиопатия. ТКМП – токсическая кардиомиопатия.

Рисунок 1. Индекс объема левого предсердия (иОЛП) в группах ТКМП и ДКМП женщин (А) и мужчин (Б)*



* – объяснения в тексте статьи.

Рисунок 2. иКДО в исследуемых группах ТКМП и ДКМП у женщин (А) и мужчин (Б)*



* – объяснения в тексте статьи.

Результаты и обсуждение

В таблице 3 представлены ЭхоКГ показатели каждого больного с тяжелым поражением сердца после применения противоопухолевых препаратов. Из таблицы видно, что несмотря на низкую ФВ ЛЖ у пациентов увеличены незначительно или не увеличены КДО, КСО, иОЛП и линейные показатели ЭхоКГ.

При сравнении пациентов с ТКМП и ДКМП с сопоставимо низкой ФВ ЛЖ выявлены значительные различия этих показателей (табл. 4). Из таблицы 4 видно, что у больных с тяжелым поражением сердца с низкой ФВ ЛЖ на фоне лечения противоопухолевыми препаратами объемные и линейные показатели левого и ПЖ сердца, левого предсердия значительно меньше таковых в группе ДКМП. При этом в группах не отличаются толщина стенок ЛЖ, значения систолического давления в легочной артерии.

При анализе показателей в зависимости от пола оказалось, что ЧСС у женщин с ТКМП выше (103,0 (98,0–122,0) уд./мин), чем у пациенток с ДКМП (71,5 (62,0–86,0) уд./мин), $p=0,004$, в то время как у мужчин с ТКМП и ДКМП ЧСС не различалась: 96,0 (93,0–105,0) и 86,0 (69,0–106,0) уд./мин, $p=0,33$.

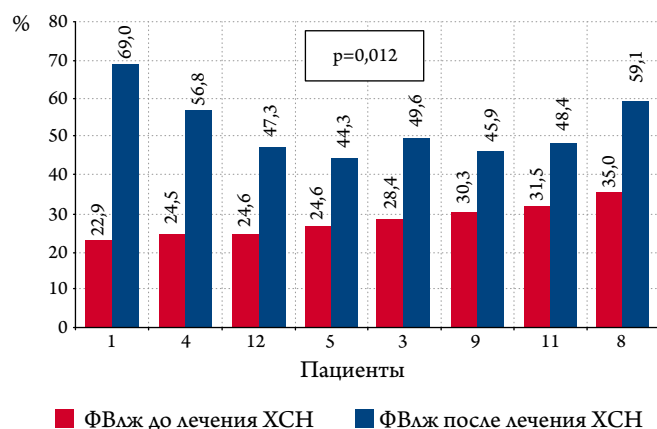
Как сказано выше, в исследование были включены трое мужчин с остро возникшей хронической неантрациклиновой кардиотоксичностью, вызванной обинутузумабом, нилотинибом, пембролизумабом. У больных с неантрациклиновой ТКМП возраст (74,0 (61,0–77,0) лет) был статистически незначимо больше, чем у трех мужчин с антрациклиновой ТКМП (24,0 (21,0–48,0) лет), возникшей на фоне лечения лимфом ($p=0,08$). При этом изучаемые показатели были близки: толщина стенок не различалась, значения объемных показателей различались незначимо: индекс объема левого предсердия (иОЛП) 24,8 (16,7–34,9) и 35,5 (13,9–36,9) мл/м² ($p=0,66$), индексированный конечно-диастолический объем ЛЖ (иКДО) 75,4 (36,8–57,0) и 90,0 (85,6–96,5) мл/м² ($p=0,08$) у пациентов с антрациклиновой и неантрациклиновой ТКМП соответственно.

Изучаемые показатели ЭхоКГ также сравнивали отдельно в группах пациентов женского (рис. 1А, рис. 2А) и мужского пола (рис. 1Б и рис. 2Б). Из рисунков 1 и 2 видно, что как в целом, так и у мужчин, и у женщин, показатели иОЛП и иКДО значительно меньше в группе ТКМП, чем ДКМП.

Нами также изучены структурно-функциональные показатели сердца у пациентов с ТКМП и ДКМП в зависимости от длительности ХСН (меньше и больше медианы – 24 мес.).

Из таблицы 5 видно, что у больных с ТКМП с длительностью ХСН более 24 мес. объемные показатели статистически незначимо меньше, чем у пациентов с ТКМП

Рисунок 3. Показатели ФВЛЖ до и после лечения ХСН



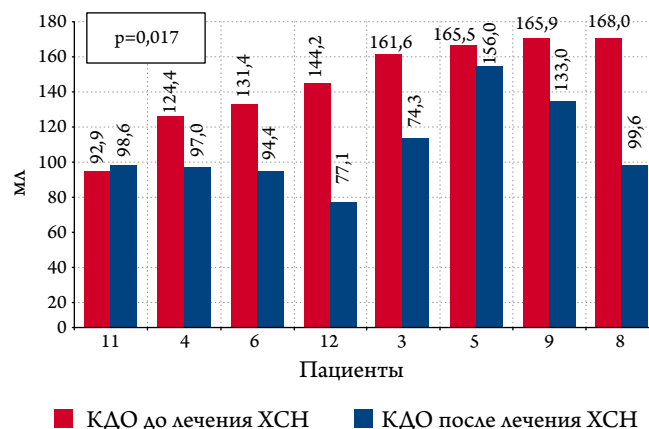
с длительностью ХСН 24 мес., и меньше при одинаковой ФВ ЛЖ. Также следует отметить, что в группе пациентов с ТКМП с большей продолжительностью ХСН были больные с лучевым воздействием на средостение с рестриктивными процессами в миокарде [17]. У пациентов с ДКМП эти тенденции были иными.

Пациентам с тяжелой ТКМП проводилось лечение с момента обращения по сегодняшний день в соответствии со стандартами терапии ХСН: иАПФ (АПФ), β -АБ, диуретиками, сердечными гликозидами [18]. Как правило, у наших пациентов с ТКМП исходно имелось низкое АД, что заставляло очень медленно титровать им ингибиторы АПФ и блокаторы β -адренергических рецепторов и ограничивало применение диуретиков. В ходе лечения отмечалось увеличение ФВ ЛЖ и улучшение клинического состояния [ФВ ЛЖ до лечения 27,4 (24,55–30,9) %, после лечения 49,0 (46,6–57,5) %, $p < 0,012$, $n=8$]. Период наблюдения составлял 6 мес. Из рисунка 3 видно, что ФВ ЛЖ повышалась до значений, соответствующих промежуточным или близким к нормальным [18]. В некоторых случаях наблюдалась нормализация этого показателя. Несмотря на отсутствие исходного увеличения КДО или его умеренное увеличение в результате противоопухолевой терапии, после эффективного лечения ХСН наблюдалось его уменьшение, кроме одного случая, в котором выявлено умеренное повышение, (рис. 4). Такая динамика выявлена у пациентки 3, 35 лет, с крайне тяжелым течением ТКМП, с ФВ ЛЖ до лечения 31,5%. Возможно, это также объясняется наличием рестриктивных процессов в миокарде пациентов с ТКМП [19].

Обсуждение

Эффективным методом лечения тяжелой ХСН с низкой ФВ ЛЖ любого происхождения является ортотопическая трансплантация сердца, использование искусственного желудочка [20]. Oliveira G. H. с соавт. приводят также случаи «драматического» увеличения ФВ ЛЖ у па-

Рисунок 4. Показатели КДО до и после лечения ХСН



циентов с ТКМП при применении ресинхронизирующей терапии. В то же время ими отмечается, что речь идет об исследовании на небольшом числе участников. Нами продемонстрировано, что подобный эффект достигается и при своевременном применении оптимального лекарственного лечения.

К сожалению, достаточно значительная часть наших больных, в том числе и те, у кого произошло значительное увеличение ФВ ЛЖ, умерла при быстром ухудшении состояния (6 пациентов). Чаще всего это происходило с иногородними больными, при потере контакта с ними. Это говорит о том, что такие пациенты нуждаются в постоянном мониторинге состояния – для своевременной трансплантации сердца в случае его ухудшения. Возможно, они должны находиться в листе ожидания на хирургическое лечение.

Ретроспективные данные показывают, что пациенты с СН, вызванной химиотерапией, при использовании современных методов лечения ХСН, включая ресинхронизирующую терапию, искусственный желудочек сердца и трансплантацию сердца, имеют аналогичные исходы, как и при других формах СН. При ортотопической трансплантации сердца у пациентов с ТКМП случаев рецидива онкологического заболевания практически не наблюдалось [20].

В 2016 г. рабочей группой ESC по болезням миокарда и перикарда было предложено создать новую категорию гипокинетичной кардиомиопатии без дилатации [21]. Она представляет собой варианты течения заболевания, предшествующие развитию ДКМП, и характеризуется диффузным гипокинезом ЛЖ сердца без его дилатации. Однако в этих случаях наблюдается и умеренное снижение ФВ ЛЖ (<45%). У представленных нами пациентов с ТКМП сразу же выявляется низкая систолическая функция без значительной дилатации камер сердца.

Ремоделирование сердца при ТКМП напоминает изменения при остром тяжелом течении миокар-

дита, при котором отмечается резкое снижение ФВ ЛЖ при нормальных размерах и объемах камер сердца и увеличенной толщине стенок, связанное с наличием вторичного отека [22]. В то же время в нашем исследовании при отдаленной и поздно начавшейся ТКМП с более длительным течением ХСН не наблюдалось большой дилатации полостей, но было прогрессивное снижение ФВ ЛЖ.

Таким образом, нами продемонстрировано отличие структурно-функциональных показателей миокарда пациентов с тяжелой ТКМП от больных с идиопатической ДКМП с сопоставимо низкими значениями ФВ ЛЖ. Впервые показано, что ремоделирование сердца при остро начавшейся токсической кардиомиопатии в значительной мере отличается от ремоделирования при ДКМП. Следует также сказать, что у пациентов с ТКМП соматический статус был тяжелее, чем при ДКМП с сопоставимой ФВ ЛЖ.

К недостаткам нашей работы можно отнести небольшое число наблюдений. Это говорит о том, что нужно создавать регистры пациентов, получающих терапию кардиотоксическими агентами, прежде всего антрациклинами.

Выводы

1. У больных с тяжелым поражением сердца на фоне лечения противоопухолевыми препаратами с низкой ФВ ЛЖ объемные и линейные показатели левого и ПЖ сердца, левого предсердия оказались значительно меньше таковых в группе ДКМП. При этом толщина стенок ЛЖ и значения систолического давления в легочной артерии в группах не различались.
2. Эти различия были аналогичны у пациентов мужского и женского пола.
3. Такой вид ремоделирования сердца напоминает ремоделирование при остром тяжелом миокардите.
4. Своевременно начатая оптимальная медикаментозная терапия ХСН у тяжелых пациентов с ТКМП приводит к быстрому улучшению состояния и соответствующему увеличению ФВ ЛЖ.

Список сокращений

Антр. – антрациклины. ДКМП (ДКМР) – дилатационная кардиомиопатия. Жен. – женский пол. ЖЭ – желудочковая экстрасистолия. Ибр. – ибрутиниб. иКДО – индексированный конечно-диастолический объем. иКСО – индексированный конечно-систолический объем. иОЛП – индекс объема левого предсердия. ТКМП (ТКМР) – токсическая кардиомиопатия. КДО – конечно-диастолический объем. КСО – конечно-систолический объем. ЛТ – лучевая терапия. ЛХ – лимфома Ходжкина. Муж. – мужской пол. Нило. – нилотиниб. НХЛ – неходжкинская лимфома. ОЛЛ – острый лимфобластный лейкоз. Пембр. – пембролизумаб. РМЖ – рак молочной железы. СДЛА (PASP) – систолическое давление в легочной артерии. Тз – толщина задней стенки ЛЖ. ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки. Траст. – трастузумаб. ХЛЛ – хронический лимфолейкоз. ХМЛ – хронический миелолейкоз. dLPr – диаметр левого предсердия. ESC – Европейское общество кардиологов. NTproBNP – N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пропептида. ИТК – ингибиторы тирозинкиназы.

*Авторы заявляют
об отсутствии конфликта интересов.*

Статья поступила 19.11.19

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Markman TM, Markman M. Cardio-Oncology: mechanisms of cardiovascular toxicity. *F1000Research*. 2018;7:113. DOI: 10.12688/f1000research.12598.1
2. Perez IE, Taveras Alam S, Hernandez GA, Sancassani R. Cancer Therapy-Related Cardiac Dysfunction: An Overview for the Clinician. *Clinical Medicine Insights: Cardiology*. 2019;13:117954681986644. DOI: 10.1177/1179546819866445
3. Lenneman CG, Sawyer DB. Cardio-Oncology: An Update on Cardiotoxicity of Cancer-Related Treatment. *Circulation Research*. 2016;118(6):1008–20. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.115.303633
4. Ballard W, Vader J. Prevention of Cardiotoxicity in the Cancer Patient. *Current Cardiovascular Risk Reports*. 2017;11(11): 31. DOI: 10.1007/s12170-017-0558-1
5. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, Aboyans V, Astegiano 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
6. Varricchi G, Galdiero MR, Marone G, Criscuolo G, Triassi M, Bonaduce D et al. Cardiotoxicity of immune checkpoint inhibitors. *ESMO Open*. 2017;2(4):e000247. DOI: 10.1136/esmoopen-2017-000247
7. Snipelisky D, Park JY, Lerman A, Mulvagh S, Lin G, Pereira N et al. How to Develop a Cardio-Oncology Clinic. *Heart Failure Clinics*. 2017;13(2):347–59. DOI: 10.1016/j.hfc.2016.12.011
8. Herrmann J, Loprinzi C, Ruddy K. Building a Cardio-Onco-Hematology Program. *Current Oncology Reports*. 2018;20(10): 81. DOI: 10.1007/s11912-018-0725-7
9. Larsen CM, Mulvagh SL. Cardio-oncology: what you need to know now for clinical practice and echocardiography. *Echo Research and Practice*. 2017;4(1):R33–41. DOI: 10.1530/ERP-17-0013
10. Takami Y, Hoshino N, Kato Y, Sakurai Y, Amano K, Higuchi Y et al. Recovery from anthracycline-induced cardiomyopathy with biventricular assist and valve repairs: A case report and literature review. *The International Journal of Artificial Organs*. 2018;41(7): 413–7. DOI: 10.1177/0391398818772497
11. Murtagh G, Lyons T, O'Connell E, Ballot J, Geraghty L, Fennelly D et al. Late cardiac effects of chemotherapy in breast cancer survivors treated with adjuvant doxorubicin: 10-year follow-up. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2016;156(3): 501–6. DOI: 10.1007/s10549-016-3781-4
12. Lenneman AJ, Wang L, Wigger M, Frangoul H, Harrell FE, Silverstein C et al. Heart Transplant Survival Outcomes for Adriamycin-

- cin-Dilated Cardiomyopathy. *The American Journal of Cardiology*. 2013;111(4): 609–12. DOI: 10.1016/j.amjcard.2012.10.048
13. Cardinale D, Ciceri F, Latini R, Franzosi MG, Sandri MT, Civelli M et al. Anthracycline-induced cardiotoxicity: A multicenter randomised trial comparing two strategies for guiding prevention with enalapril: The International CardioOncology Society-one trial. *European Journal of Cancer*. 2018;94:126–37. DOI: 10.1016/j.ejca.2018.02.005
14. Bozkurt B, Colvin M, Cook J, Cooper LT, Deswal A, Fonarow GC et al. Current Diagnostic and Treatment Strategies for Specific Dilated Cardiomyopathies: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2016;134(23):e579–646. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000455
15. McGowan JV, Chung R, Maulik A, Piotrowska I, Walker JM, Yellon DM. Anthracycline Chemotherapy and Cardiotoxicity. *Cardiovascular Drugs and Therapy*. 2017;31(1):63–75. DOI: 10.1007/s10557-016-6711-0
16. Santos DS dos, Goldenberg RC dos S. Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity: From Mechanisms to Development of Efficient Therapy. In: *Cardiotoxicity* Tan W, editor InTech;2018. [Av. at: <https://www.intechopen.com/books/cardiotoxicity/doxorubicin-induced-cardiotoxicity-from-mechanisms-to-development-of-efficient-therapy>. DOI: 10.5772/intechopen.79588]
17. Groarke JD, Nguyen PL, Nohria A, Ferrari R, Cheng S, Moslehi J. Cardiovascular complications of radiation therapy for thoracic malignancies: the role for non-invasive imaging for detection of cardiovascular disease. *European Heart Journal*. 2014;35(10):612–23. DOI: 10.1093/eurheartj/eh114
18. 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
19. Nepomnyashchikh L.M., Lushnikova E.L., Klinnikova M.G., Molodykh O.P. Influence of doxorubicin on dilated myocardial remodeling during progressive growth. *Siberian Medical Journal (Tomsk)*. 2011;26 (4–1):147–51. [Russian: Непомнящих Л. М., Лушников Е. Л., Клиникова М. Г., Молодых О. П. Влияние доксорубина на дилатационное ремоделирование миокарда в период прогрессивного роста. Сибирский медицинский журнал (Томск). 2011;26(4-1):147-51]
20. Oliveira GH, Qattan MY, Al-Kindi S, Park SJ. Advanced Heart Failure Therapies for Patients With Chemotherapy-Induced Cardiomyopathy. *Circulation: Heart Failure*. 2014;7(6):1050–8. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001292
21. Pinto YM, Elliott PM, Arbustini E, Adler Y, Anastasakis A, Böhm M et al. Proposal for a revised definition of dilated cardiomyopathy, hypokinetic non-dilated cardiomyopathy, and its implications for clinical practice: a position statement of the ESC working group on myocardial and pericardial diseases. *European Heart Journal*. 2016;37(23):1850–8. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv727
22. Kindermann I, Barth C, Mahfoud F, Ukena C, Lenski M, Yilmaz A et al. Update on Myocarditis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;59(9):779–92. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.09.074

Виноградова Н. Г.^{1,2}, Поляков Д. С.¹, Фомин И. В.¹

¹ ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава РФ, г. Н. Новгород, Россия

² ГБУЗ НО ГКБ №38 «Городской центр лечения ХСН», г. Н. Новгород, Россия

Риски повторной госпитализации пациентов с ХСН при длительном наблюдении в специализированном центре лечения ХСН и в реальной клинической практике

Актуальность	В Российской Федерации увеличилось число пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) III–IV функционального класса (ФК), которые характеризуются частыми повторными госпитализациями по поводу острой декомпенсации СН (ОДСН). Повторные госпитализации значительно увеличивают стоимость ведения больных и нагрузку на систему здравоохранения.
Цель	Определить влияние длительного наблюдения в специализированном центре лечения СН (ЦХСН) на риски повторных госпитализаций у пациентов после ОДСН.
Материал и методы	В исследование последовательно включено 942 пациента с ХСН после ОДСН. Группу 1 составили 510 пациентов, продолживших амбулаторное наблюдение в ЦХСН, а группу 2 – 432 пациента, отказавшихся от наблюдения в ЦХСН и наблюдавшихся в поликлиниках по месту жительства. Приверженность пациентов с ХСН к выполнению рекомендаций и частота повторных госпитализаций по поводу ОДСН определялись по данным амбулаторных карт и структурированных телефонных звонков. Повторная госпитализация по поводу ОДСН учитывалась, если пациент проводил в стационаре более 1 суток и нуждался во внутривенном введении петлевых диуретиков. Период наблюдения составил 2 года. Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета прикладных программ Statistica 7.0 для Windows, SPSS и статистического пакета R.
Результаты	Пациенты группы 2 оказались статистически значимо старше, чаще имели III ФК и реже – I ФК ХСН, чем в группе 1. В обеих группах преобладали женщины и больные СН с сохраненной фракцией выброса. Методом бинарной многофакторной логит-регрессии была создана математическая модель, показавшая, что риск регоспитализации в течение всего периода наблюдения не зависел от возраста, пола, но статистически значимо увеличивался в 2,4 раза при III–IV ФК и в 3,4 раза при наблюдении пациентов в группе 2. Методом мультиномиальной многофакторной логит-регрессии определено, что риск одной, двух, трех и более повторных госпитализаций в течение двух лет статистически значимо был выше в группе 2 по сравнению с группой 1 (в 2,9–4,5 раза в зависимости от числа госпитализаций) и при III–IV ФК в сравнении с I–II ФК ХСН (в 2–3,2 раза в зависимости от числа госпитализаций). Доля повторно госпитализированных пациентов в течение первого года наблюдения в группе 2 статистически значимо больше, чем в группе 1: 55,3% против 39,8% пациентов [отношение шансов (ОШ) = 1,9, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,4–2,4; $p < 0,001$], а в течение второго года 67,4% против 28,2% (ОШ = 5,3, 95% ДИ 3,9–7,1; $p < 0,001$). Пациенты группы 1 чаще госпитализировались повторно в течение первого года наблюдения, чем в течение второго года ($p < 0,001$), а в группе 2, напротив, в течение второго года наблюдения, чем в течение первого ($p < 0,001$). Суммарно доля регоспитализированных пациентов за два года наблюдения в группе 2 была статистически значимо больше (78,0% против 50,6%) (ОШ = 3,5, 95% ДИ 2,6–4,6; $p < 0,001$). В группе 1 причины повторных госпитализаций установлены в 88,7%, а в группе 2 – в 45,9% случаев от общего числа регоспитализированных пациентов. Основной причиной ОДСН были нарушения рекомендаций у 47,4% и 66,7% пациентов группы 1 и 2 соответственно ($p < 0,001$).
Заключение	Наблюдение в системе специализированной медицинской помощи статистически значимо снижает риск повторной госпитализации в течение первого, второго года наблюдения и в течение двух лет суммарно как среди пациентов с I–II ФК, так и среди пациентов с III–IV ФК ХСН. Несмотря на обучение пациентов, личный контакт с медицинским персоналом и телефонную поддержку, основные причины повторной госпитализации являлись предотвратимыми.
Ключевые слова	Повторная госпитализация; регоспитализация; центр лечения хронической сердечной недостаточности; специализированная помощь пациентам с сердечной недостаточностью; хроническая сердечная недостаточность
Для цитирования	Vinogradova N G., Polyakov D.S., Fomin I.V. The risks of re-hospitalization of patients with heart failure with prolonged follow-up in a specialized center for the treatment of heart failure and in real clinical practice. <i>Kardiologiya</i> . 2020;60(3):59–69. [Russian: Виноградова Н. Г., Поляков Д. С., Фомин И. В. Риски повторной госпитализации пациентов с ХСН при длительном наблюдении в специализированном центре лечения ХСН и в реальной клинической практике. <i>Кардиология</i> . 2020;60(3):59–69.]
Автор для переписки	Виноградова Надежда Георгиевна. E-mail: vinogradovang@yandex.ru

По данным исследования ЭПОХА-ХСН, в Российской Федерации за последние 20 лет наблюдается увеличение числа пациентов с ХСН, что значительно увеличивает нагрузку на систему здравоохранения [1]. В будущем прогнозируется увеличение распространенности ХСН в связи с улучшением выживаемости больных после ИМ, ростом распространенности АГ, ИБС и СД [1–3].

Известно, что в РФ с 1998 по 2014 г. увеличилось число пациентов с ХСН III–IV ФК, которые характеризуются частыми повторными декомпенсациями и госпитализациями [1]. Повторные госпитализации по поводу острой декомпенсации СН (ОДСН) увеличивают стоимость затрат на пациента и риск смерти уже в течение первых 30 дней после выписки из стационара [4–8].

По данным Американской ассоциации сердца, более половины всех затрат на ведение пациентов с ХСН приходились на госпитализации с ХСН [9, 10]. С целью экономии средств на ведение пациентов в США и Европе применялась методика снижения величины среднего койко-дня и ранняя выписка пациентов, но при этом, к сожалению, наблюдалась высокая частота незапланированных регоспитализаций в течение ближайших 90 дней после выписки из стационара (21% пациентов) [11, 12]. В другом исследовании частота повторных госпитализаций в течение 30 дней после выписки составила 18%, около половины составили госпитализации по поводу ухудшения течения ХСН [13]. В исследовании ESC-HF Pilot среди госпитализированных пациентов в течение года у 43,9% больных ХСН была, как минимум, одна повторная госпитализация [14].

В согласованной позиции Европейского общества кардиологов и Европейского общества по СН, если пациент госпитализируется более одного раза в 6 месяцев или 2 раза в год, то считается, что пациент с ХСН имеет «продвинутую стадию ХСН». В алгоритме стационарного ведения таких пациентов даны рекомендации по обучению и включению пациентов в программу специализированного наблюдения перед выпиской из стационара. По мнению экспертов, только при этих условиях возможна ранняя выписка пациентов после ОДСН и профилактика последующих регоспитализаций [15].

Вышеперечисленные данные свидетельствуют о значительных затратах систем здравоохранения различных стран на лечение ХСН в условиях стационара и высокую частоту повторных госпитализаций при ХСН. Эксперты различных стран мира оценивают стоимость ведения пациентов с ХСН как высокую, особенно при наличии повторной госпитализации [6, 16–19]. Созданию эффективной модели специализированной медицинской помощи, способной снизить риски повторных госпитализаций пациентов с ХСН, сегодня уделяется большое внимание в мировом сообществе [8, 15, 20–24].

Данная работа посвящена анализу эффективности профилактики повторных госпитализаций у пациентов после ОДСН при длительном наблюдении в условиях специализированного центра лечения ХСН (ЦХСН) по сравнению со стандартным ведением пациентов в реальной амбулаторной практике.

Цель: определить влияние длительного наблюдения в специализированном ЦХСН на риски повторных госпитализаций у пациентов после ОДСН и определить ФР и непосредственные причины повторных госпитализаций.

Дополнительно при проведении этого исследования были поставлены следующие задачи: определить клинический портрет современного пациента с ХСН после ОДСН, определить факторы, влияющие на риск повторной госпитализации, и выяснить непосредственные причины ухудшения клинического течения ХСН и повторной госпитализации.

Материал и методы

Исследование проведено на базе специализированного городского ЦХСН, главной особенностью работы которого является «бесшовное» оказание специализированной медицинской помощи пациентам с ХСН на следующих этапах: отделение реанимации и интенсивной терапии, стационар, амбулаторный кабинет.

В когортное проспективное исследование было включено последовательно в течение года 942 пациента в возрасте от 18 лет и старше с ХСН любой этиологии, которые получали лечение по поводу ОДСН в стационаре ЦХСН. Пациенты поступали в стационар экстренно с явлениями декомпенсации хотя бы по одному кругу кровообращения и потребностью во введении петлевых диуретиков внутривенно. Все пациенты (или лица, ухаживающие за ними) обучались в Школе пациента с ХСН во время лечения в стационаре, а при выписке получали рекомендацию продолжить амбулаторное наблюдение в ЦХСН. В рамках амбулаторного наблюдения в ЦХСН осуществлялись консультации кардиолога по индивидуальному графику в зависимости от тяжести состояния пациента, но не реже одного раза в три месяца, усиленные сестринским контролем (структурированные телефонные звонки медицинской сестры не реже одного раза в месяц). Таким образом, пациенты, продолжившие наблюдение амбулаторно в ЦХСН, находились под жестким контролем, регулярно приглашались на повторный прием, имели как личный, так и телефонный контакт с медицинским персоналом, что значительно влияло на приверженность к лечению ХСН. Во время амбулаторных приемов и телефонных звонков с пациентами обсуждались аспекты образа жизни, питание, низкосолевая диета, отказ от вредных привычек, физи-

ческая реабилитация, медикаментозное лечение ХСН. Пациенты, отказавшиеся после выписки из стационара от амбулаторной помощи в ЦХСН, продолжили амбулаторное наблюдение в поликлиниках по месту жительства и имели только телефонный контакт с медицинской сестрой ЦХСН один раз в месяц в течение первого года наблюдения и затем не реже одного раза в три месяца.

Пациенты распределены на группы наблюдения в зависимости от их решения продолжить амбулаторное наблюдение в ЦХСН или в поликлиниках по месту жительства. Группу 1 составили 510 пациентов, продолживших наблюдение в ЦХСН в течение двух лет, группу 2 – 432 пациента, которые после выписки из стационара отказались от наблюдения в ЦХСН и наблюдались только в поликлиниках города.

Приверженность пациентов с ХСН к выполнению рекомендаций по лечению и частота повторных госпитализаций по поводу СН определялись по данным амбулаторных карт и структурированных телефонных звонков. Анализ данных амбулаторных карт и структурированных телефонных звонков послужил основой для оценки непосредственных причин повторных госпитализаций. Как на амбулаторном приеме, так и во время телефонного контакта пациенты отвечали на вопросы о медикаментозном лечении, выполнении рекомендаций по немедикаментозному лечению, обострении течения сопутствующих заболеваний и возникновении острых заболеваний непосредственно перед повторной госпитализацией. Вся информация, особенно данные о низкой приверженности пациентов, фиксировались в медицинской документации. Дополнительно проводился анализ выписных эпикризов из стационара ЦХСН, где была полная информация о всех острых и хронических заболеваниях, сопутствующих ХСН, а в разделе «анамнез» указывались непосредственные причины ухудшения течения ХСН. Причины ухудшения течения ХСН и повторных госпитализаций были разделены нами на непреложимые, т.е. объективные причины, связанные с хронической или острой патологией на фоне ХСН, и предотвратимые, т.е. связанные с нарушением выполнения рекомендаций самим пациентом. К нарушению рекомендаций относились: нарушение диеты, употребление соленых продуктов и продуктов, способствующих задержке жидкости (например, арбузы и дыни в большом количестве), нарушение доз и/или режима приема лекарственных средств, отказ от некоторых лекарственных средств, замена лекарственных средств на другие, полный отказ от медикаментозного лечения.

Повторная госпитализация по поводу декомпенсации ХСН учитывалась, если пациент проводил в стационаре

более 1 суток и нуждался во внутривенном введении петлевых диуретиков. Период наблюдения составил два года.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета прикладных программ Statistica 7.0 для Windows, SPSS и статистического пакета R [25]. Данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения (M , σ) при параметрическом распределении выборки. При нормальном распределении применялся критерий Стьюдента, а для анализа различий частот использовался критерий χ^2 . Для проверки гипотезы нормальности распределения использовался тест Шапиро–Уилка. В тех случаях, когда распределение отличалось от нормального, использовался тест Манна–Уитни, и при анализе парных выборок для оценки статистической значимости различий использовался непараметрический критерий Уилкоксона. При сравнении двух групп для оценки интенсивности эффекта независимой переменной-предиктора на зависимую переменную-отклик определялся показатель отношения шансов (ОШ) и 95%-й доверительный интервал (ДИ) для него. Методами многофакторной бинарной логит-регрессии и многофакторной мультиномиальной логит-регрессии были созданы математические модели, в которых зависимая переменная и предикторы определялись в зависимости от анализируемых параметров. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

В таблице 1 представлены исходные клинические параметры пациентов. Пациенты группы 2 были статистически значимо старше. В обеих группах женщин было больше, чем мужчин. В среднем в обеих группах длительность стационарного лечения по поводу ОДСН составила 11 койко-дней и при выписке пациенты не различались по уровням систолического (САД) и ДАД и средней ЧСС (табл. 1).

В обеих группах при распределении по ФВ ЛЖ (ФВ ЛЖ) преобладала доля пациентов с сохраненной ФВ ЛЖ (СНсФВ), не было получено и статистически значимых различий по частоте промежуточной (СНпФВ) и низкой ФВ (СНнФВ) между исследуемыми группами (табл. 1).

Тест 6-мин ходьбы (ТШМХ) проводился перед выпиской из стационара и по этому показателю группа 2 оказалась «тяжелее» группы 1. Такая же закономерность наблюдалась при сравнении показателя Шкалы оценки клинического состояния (ШОКС). При распределении пациентов по ФК ХСН в группе 2 оказалось статистически значимо меньше пациентов с I ФК и больше с III ФК ХСН (табл. 1).

Основными причинами ХСН в исследуемых группах были: АГ, хронические формы ИБС, перенесенный ИМ,

Таблица 1. Исходные клинические параметры пациентов групп 1 и 2

Показатель	Группа 1, n=510	Группа 2, n=432	p*
Возраст, лет	69,7±10,2	71,9±10,8	0,002
Мужчины/женщины, % (n)	42,5 (217)/57,5 (293)	41,4 (179)/58,6 (253)	0,7
Срок госпитализации, койко-дни	11,4±3,1	11,3±3,4	0,95
САД, мм рт. ст.	135,4±24,0	137,3±25,0	0,2
ДАД, мм рт. ст.	77,3±12,1	78,7±13,1	0,1
САД <120 мм рт. ст., % (n)	19,8 (101)	18,3 (79)	0,6
ЧСС, уд/мин	76,3±15,5	78±16,7	0,1
СНсФВ/СНпФВ/СНнФВ, % (n)	68,8 (351)/17,9 (91)/13,3 (68)	73,1 (316)/17,6 (76)/9,3 (40)	0,1/0,9/0,05
ТШМХ, м	299,2±102,1	276,3±94,2	0,0003
I/II III/IV ФК ХСН, % (n)	13,9 (71)/39 (199)/38,6 (197)/8,5 (43)	7,2 (31)/35,9 (155)/47 (203)/9,9 (43)	0,0009/0,3/0,009/0,4
ШОКС, баллы	3 (Q1=2; Q3=4)	4 (Q1=2; Q3=5)	<0,001
АГ в анамнезе, % (n)	94,5 (482)	95,3 (412)	0,5
ИБС в анамнезе, % (n)	81,4 (415)	82,4 (356)	0,7
ИМ в анамнезе, % (n)	27,3 (139)	25,9 (112)	0,6
Периферический АС, % (n)	25,3 (129)	30,1 (130)	0,1
ППС, % (n)	40,2 (205)	28,5 (123)	0,0002
СД/НТУ в анамнезе, % (n)	25,7 (131)/10,4 (53)	23,8 (103)/7,9 (34)	0,5/0,2
ИМТ, кг/м ²	30,1±6,6	31,0±10,7	0,3
Ожирение, % (n)	47 (240)	38,7 (167)	0,3
ФП, % (n)	49,8 (254)	44,0 (190)	0,07
СКФ (СКД ЕРІ) мл/мин/1,73 м ²	66,5±21,0	61,1±21,7	0,0003
СКФ <60 мл/мин/1,73 м ² , % (n)	35,5 (181)	40,5 (175)	0,1
ОНМК в анамнезе, % (n)	8,8 (45)	8,8 (38)	0,98
Анемия, % (n)	17,1 (87)	15,3 (66)	0,5
ХОБЛ, % (n)	15,7 (80)	10,4 (45)	0,02
БА, % (n)	5,1 (26)	2,5 (11)	0,044
Пневмония во время госпитализации, % (n)	7,1 (36)	9,9 (43)	0,1
Онкология в анамнезе, % (n)	7,5 (38)	6,5 (28)	0,6
Индекс коморбидности по Чарльсону, баллы	5 (Q1=4; Q3=7)	5 (Q1=4; Q3=7)	0,6

* – достоверность различий между группами 1 и 2. ИМТ – индекс массы тела, САД – систолическое АД, ДАД – диастолическое АД, СНсФВ – сердечная недостаточность с сохраненной ФВ ЛЖ, СНпФВ – сердечная недостаточность с промежуточной ФВ ЛЖ, СНнФВ – сердечная недостаточность с низкой ФВ ЛЖ, ТШМХ – тест 6-минутной ходьбы, ШОКС – шкала оценки клинического состояния, АГ – артериальная гипертензия, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИМ – инфаркт миокарда, АС – атеросклероз, ППС – приобретенные пороки сердца, СД – сахарный диабет, НТУ – нарушение толерантности к углеводам, ФП – фибрилляция предсердий, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, БА – бронхиальная астма.

фибрилляция предсердий (ФП), СД 2 типа, приобретенные пороки сердца атеросклеротического генеза. Частота приобретенных пороков сердца оказалась статистически значимо выше в группе 1 (табл. 1).

Обращает внимание высокая коморбидность и полиморбидность пациентов, а также наличие в обеих группах значимой доли больных с периферическим атеросклерозом, хронической болезнью почек, инсультом в анамнезе, онкологическими заболеваниями, хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) и бронхиальной астмой (БА), пневмонией. Средний уровень скорости клубочковой фильтрации оказался статистически значимо ниже в группе 2, но доля пациентов со скоростью клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин/1,73 м² в группах была сопоставимой. Суммарный индекс коморбидности

по Чарльсону оценивался в обеих группах, медиана составила 5 баллов как в группе 1, так и в группе 2 без статистически значимых различий (табл. 1).

Таким образом, группа 2 характеризовалась большим числом пациентов с III–IV ФК ХСН (56,9% против 47,1% пациентов, $p=0,002$), более низкой средней дистанцией ТШМХ и баллом ШОКС перед выпиской из стационара. Вероятно, эти факты способствовали низкой мобильности пациентов и оказали влияние на предпочтение пациентов продолжить наблюдение в поликлиниках по месту жительства.

Анализ повторных госпитализаций проведен на глубину двух лет. В течение периода наблюдения максимальное число повторных госпитализаций, зафиксированных у одного пациента – 7 за два года.

Таблица 2. Доли повторно госпитализированных пациентов в течение двух лет наблюдения в зависимости от группы и ФК ХСН

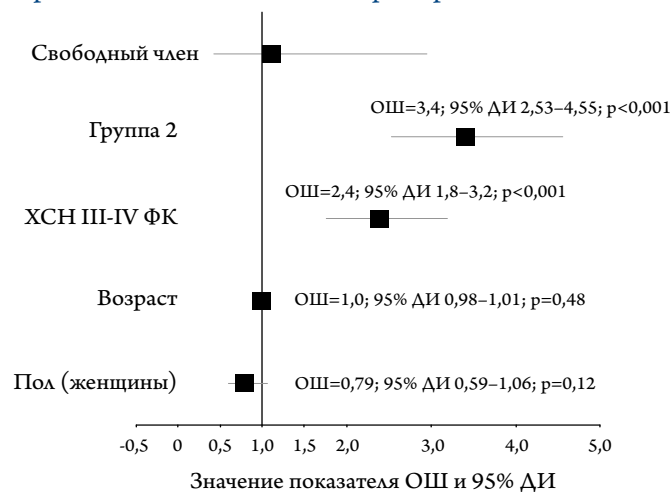
Группа	I–II ФК	III–IV ФК	p*
Группа 1	40,7%	61,7%	<0,001
Группа 2	69,9%	84,1%	0,0004
$P_{1/2}$ **	<0,001	<0,001	

* – достоверность различий внутри групп 1 и 2 между I–II ФК и III–IV ФК, ** – достоверность различий между группами 1 и 2.

Таблица 3. Риск повторной госпитализации в течение двух лет по данным многофакторного анализа

Переменная	ОШ	95% ДИ	p
Группа 2	3,4	2,53–4,55	<0,001
ХСН III–IV ФК	2,40	1,80–3,20	<0,001
Возраст	1,00	0,98–1,01	0,48
Женский пол	0,79	0,59–1,06	0,12

Рисунок 1. Риск повторной госпитализации в течение двух лет в зависимости от группы наблюдения, ФК ХСН, возраста и пола по данным многофакторного анализа



Доля повторно госпитализированных пациентов в течение первого года наблюдения в группе 2 статистически значимо больше, чем в группе 1: 55,3% против 39,8% (ОШ 1,9, 95% ДИ: 1,4–2,4; $p<0,001$). Годовая общая смертность пациентов в группах статистически значимо различалась и составила 4,2% в группе 1 и 14,4% в группе 2 (ОШ 3,9, 95% ДИ: 2,3–6,5; $p<0,001$). Среди пациентов, продолживших наблюдение свыше одного года, доля повторно госпитализированных пациентов в течение второго года наблюдения также была выше в группе 2 (67,4% против 28,2%, ОШ 5,3, 95% ДИ: 3,9–7,1; $p<0,001$).

Пациенты группы 1 госпитализировались повторно чаще в первый год наблюдения (39,8%), чем за второй год (28,2%), $p<0,001$. В группе 2, напротив, повторные го-

спитализации в течение второго года наблюдения были чаще (67,4%), чем за первый год (55,3%), $p<0,001$.

Суммарно доля регоспитализированных пациентов за 2 года наблюдения в группе 2 была статистически значимо больше (78,0% против 50,6%) (ОШ 3,5, 95% ДИ: 2,6–4,6; $p<0,001$).

Учитывая тот факт, что в группе 2 оказалось достоверно больше пациентов с III ФК ХСН, чем в группе 1, мы распределили пациентов обеих групп на подгруппы I–II ФК и III–IV ФК ХСН и определили повторные госпитализации в этих подгруппах. Данные представлены в таблице 2.

В обеих группах пациенты с III–IV ФК госпитализировались чаще по сравнению с пациентами с I–II ФК ХСН. При сравнении пациентов с I–II ФК оказалось, что чаще повторно госпитализировались пациенты группы 2. Такая же закономерность выявлена при сравнении пациентов с III–IV ФК из групп 1 и 2 (табл. 2).

Методом многофакторной бинарной логит-регрессии была создана математическая модель, в которой учитывались следующие переменные: наблюдение пациентов в группе 2, наличие III–IV ФК ХСН, возраст и женский пол (табл. 3, рис. 1).

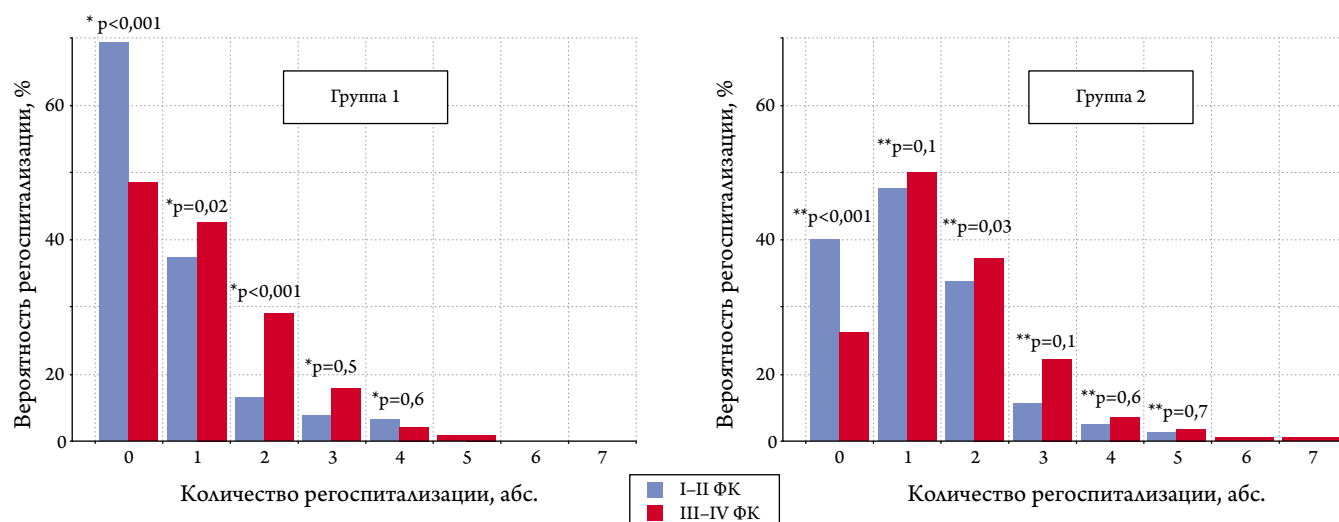
Возраст и пол не оказали статистически значимого влияния на риск повторной госпитализации в течение двух лет. Но у женщин риск повторной госпитализации оказался недостоверно ниже. Наличие у пациентов ХСН III–IV ФК и факт наблюдения в группе 2 явились статистически значимыми независимыми предикторами регоспитализации. Наличие ХСН III–IV ФК увеличивает риск повторной госпитализации в 2,4 раза, наблюдение в группе 2 увеличивает этот риск в 3,4 раза в течение двух лет (табл. 3, рис. 1).

Мы проанализировали вероятность и количество повторных госпитализаций в зависимости от группы и ФК ХСН в течение двух лет наблюдения по данным многофакторного анализа (рис. 2).

Количество регоспитализаций в течение двух лет наблюдения на одного пациента ранжировано от 0 до 7, пациенты разделены на подгруппы в зависимости от ФК ХСН. При I–II ФК ХСН в группе 1 большинство пациентов не были госпитализированы повторно или имели одну-две повторных госпитализации, а пациенты III–IV ФК в группе 1 закономерно имели большее число регоспитализаций. Напротив, в группе 2 независимо от исходного ФК ХСН отмечается высокая вероятность повторной госпитализации в течение двух лет наблюдения (рис. 2).

С целью упрощения восприятия данных вероятности и количества повторных госпитализаций (рис. 2), переменная «количество госпитализаций» была трансформирована нами в качественную переменную с градация-

Рисунок 2. Вероятность и количество повторных госпитализаций в зависимости от группы и ФК ХСН по данным многофакторного анализа



* Расчет p-value указан для I-II ФК ХСН и для соответствующих по количеству регоспитализаций вероятностей между группами 1 и 2.

** Расчет p-value указан для III-IV ФК ХСН и для соответствующих по количеству регоспитализаций вероятностей между группами 1 и 2.

ми «нет регоспитализаций», «одна регоспитализация», «две регоспитализации», «три и более регоспитализации» (данные представлены на рисунке 3).

Учитывая вышеперечисленные градации регоспитализации, мы провели анализ методом мультиномиальной логит-регрессии и результаты представили в таблице 4 и на рисунке 4.

Риск одной, двух, трех и более повторных госпитализаций в течение двух лет статистически значимо был выше в группе 2 в сравнении с группой 1 (в 2,9–4,5 раза в зависимости от числа госпитализаций) и при III–IV ФК ХСН в сравнении с I–II ФК ХСН (в 2–3,2 раза в зависимости от числа госпитализаций) независимо от группы (табл. 4, рис. 4).

Таблица 4. Риск регоспитализации по градациям в зависимости от группы, ФК ХСН, возраста и пола

Переменная	ОШ	95% ДИ	p
Одна регоспитализация			
Группа 2	2,91	2,10–4,04	<0,001
ХСН III–IV ФК	2,03	1,47–2,81	<0,001
Возраст	0,99	0,97–1,01	0,21
Женский пол	0,84	0,60–1,16	0,29
Две регоспитализации			
Группа 2	4,53	3,05–6,76	<0,001
ХСН III–IV ФК	2,83	1,89–4,22	<0,001
Возраст	1,00	0,99–1,03	0,54
Женский пол	0,73	0,49–1,09	0,12
Три и более регоспитализации			
Группа 2	3,48	2,18–5,54	<0,001
ХСН III–IV ФК	3,19	1,98–5,15	<0,001
Возраст	0,99	0,97–1,02	0,58
Женский пол	0,76	0,47–1,21	0,25

Возраст не увеличивал риск одной, двух, трех и более госпитализаций, а женский пол недостоверно снижал этот риск (табл. 4, рис. 4).

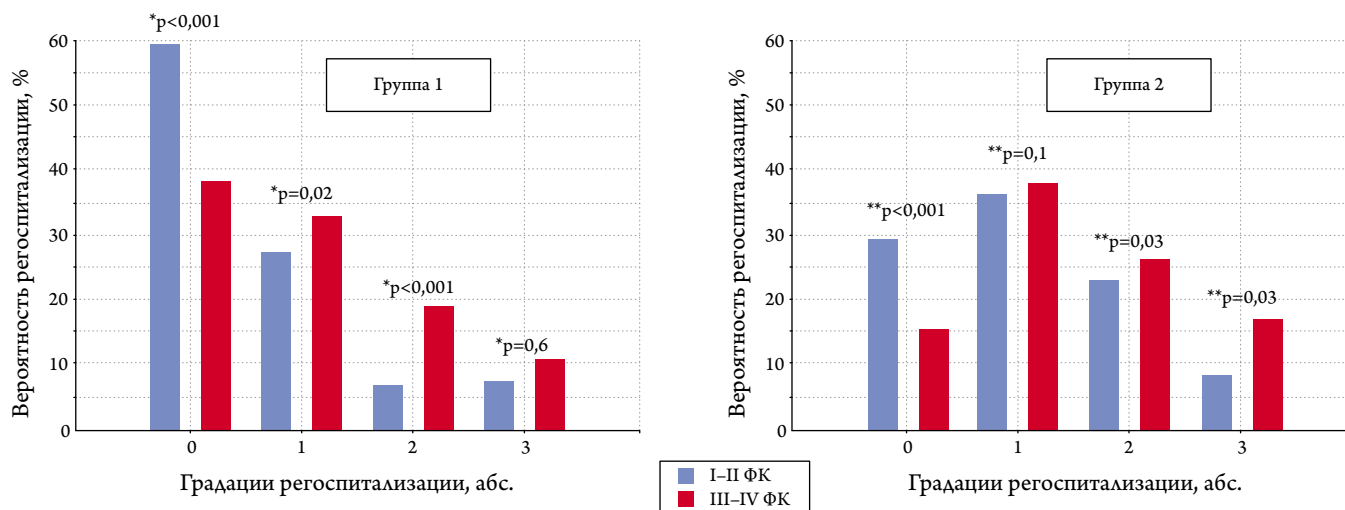
Мы проанализировали непосредственные причины развития повторной ОДСН и госпитализаций по поводу СН у пациентов исследуемых групп (рис. 5).

В группе 1 причины повторных госпитализаций установлены в 88,7%, а в группе 2 – в 45,9% случаев от общего числа повторно госпитализированных пациентов. Структура причин ОДСН представлена для повторно госпитализированных пациентов, для которых были известны непосредственные причины ДСН.

Гипертонический криз не являлся частой причиной ОДСН и повторной госпитализации у пациентов исследуемых групп. Ухудшение клинического течения ИБС, как причина ОДСН, было зафиксировано чаще, чем гипертонический криз или нарушения ритма сердца. Пневмонии, как основная причина ОДСН, встречались в обеих группах, а инфекции (острые респираторные заболевания) – только в группе 1. Обострение течения ХОБЛ и БА и нерациональная терапия этих заболеваний явились непосредственной причиной ОДСН только в группе 1. Анемия в качестве причины ОДСН присутствовала также только в группе 1 (рис. 5).

Вышеперечисленные причины ОДСН являлись непредотвратимыми, но у пациентов исследуемых групп были выявлены предотвратимые причины, которые классифицировались нами, как «нарушение рекомендаций». Нарушение рекомендаций как причина ОДСН было выявлено у 47,4% па-

Рисунок 3. Вероятность повторных госпитализаций в зависимости от градации в группах 1 и 2



0 – нет регоспитализаций; 1 – одна регоспитализация; 2 – две регоспитализации; 3 – три и более регоспитализации.

* Расчет p-value указан для I-II ФК ХСН и для соответствующих по количеству регоспитализаций вероятностей между группами 1 и 2. *

* Расчет p-value указан для III-IV ФК ХСН и для соответствующих по количеству регоспитализаций вероятностей между группами 1 и 2.

циентов группы 1 и у 66,7% пациентов группы 2 ($p < 0,001$) (рис. 5).

Обсуждение

В нашем исследовании пациенты группы 1 были включены в систему специализированной медицинской помощи на основе консультативной помощи врача-кардиолога и телефонной поддержки среднего медицинского персонала, которая значительно влияла на приверженность пациентов к лечению. Пациенты группы 2 отказались наблюдаться в специализированном ЦХСН амбулаторно, но могли быть госпитализированы повторно в отделение ЦХСН.

Пациенты группы 2 оказались статистически значимо старше, что могло повлиять на их выбор продол-

жить амбулаторное наблюдение по месту жительства. Вероятно, на отсутствие приверженности к наблюдению в специализированном ЦХСН повлияла также тяжесть состояния пациентов, т. к. в группе 2 среднее значение дистанции ТШМХ было ниже, оценка по ШОКС – выше, III ФК ХСН – статистически значимо чаще.

Обращает на себя внимание тот факт, что женщины преобладали в обеих группах и статистически значимых различий по полу в исследуемых группах не было.

Возраст пациентов не являлся предиктором повторной госпитализации по поводу ухудшения течения СН и не являлся фактором, увеличивающим число госпитализаций для одного пациента.

Рисунок 4. Риск регоспитализации по градациям в зависимости от группы, ФК ХСН, возраста и пола

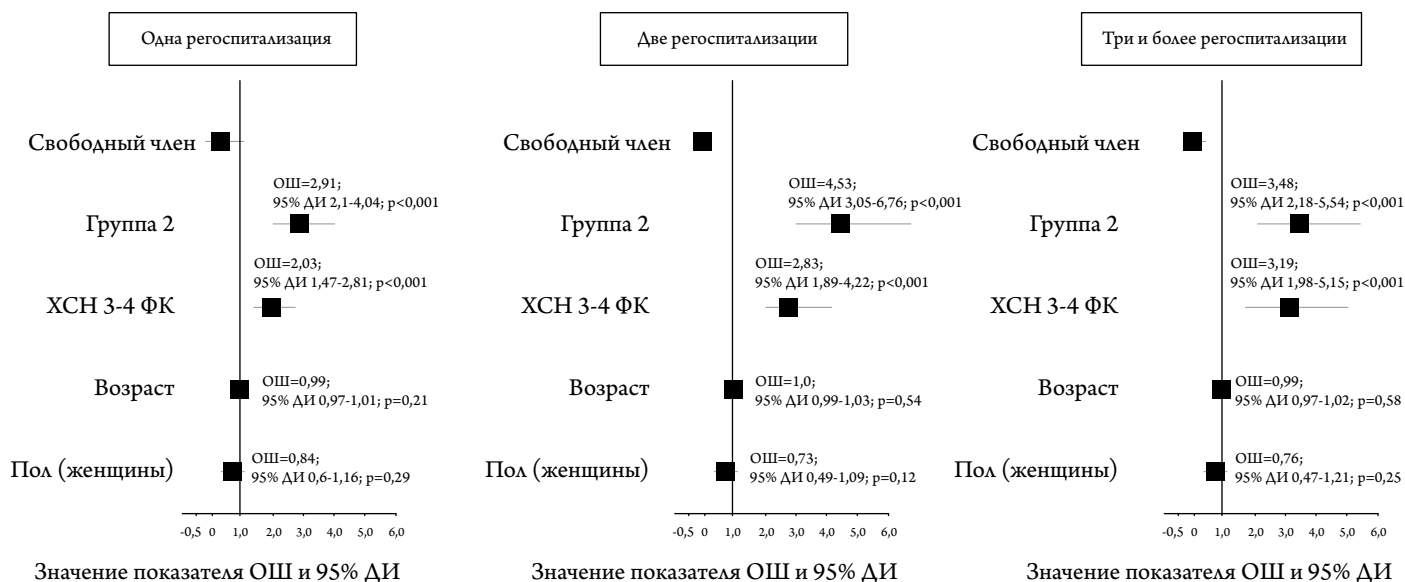
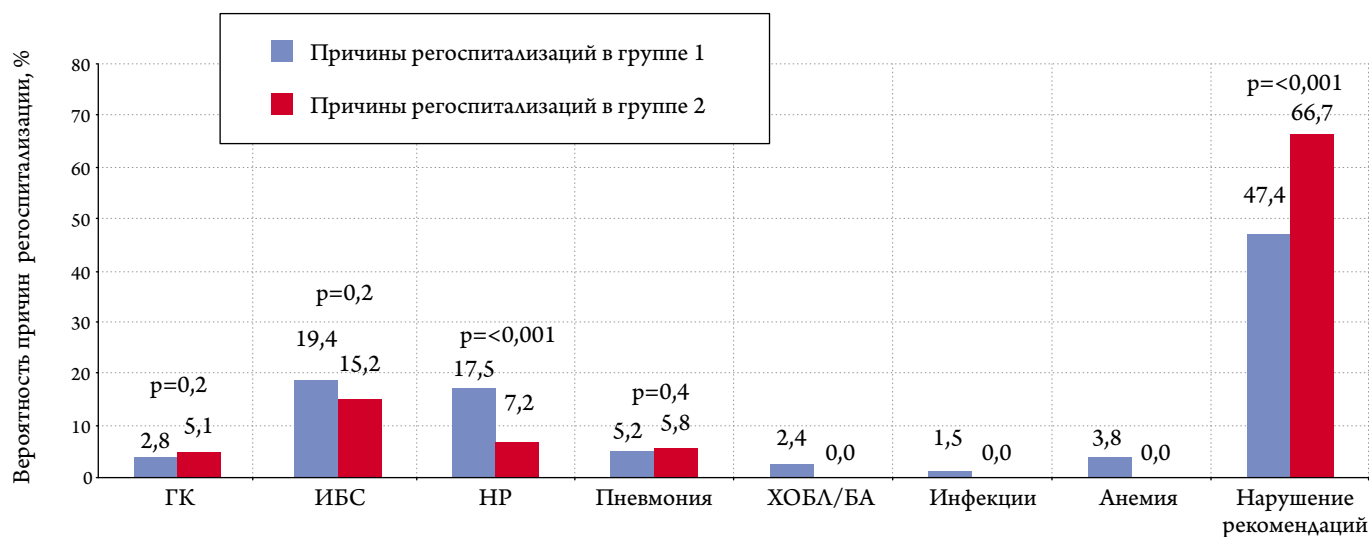


Рисунок 5. Непосредственные причины ОДСН при повторной госпитализации у пациентов групп 1 и 2



ГК – гипертонический криз, ИБС – ишемическая болезнь сердца, НР – нарушения ритма, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, БА – бронхиальная астма

При распределении по ФВ ЛЖ оказалось, что в нашем исследовании среди пациентов после ОДСН в обеих группах чаще регистрировалась СНсФВ. По данным исследования ЭПОХА-ХСН, в выборке Европейской части РФ сохраненная ФВ ЛЖ также была выявлена более чем у половины пациентов с ХСН [26], а в российской выборке исследования IMPROVEMENT HF СНсФВ была зарегистрирована у 84,1% пациентов [27]. Следовательно, для РФ характерно преобладание СНсФВ как у амбулаторных, так и госпитализированных пациентов с ХСН.

Основными этиологическими факторами ХСН в исследуемых группах были: АГ, хронические формы ИБС, перенесенный ИМ, ФП, СД 2 типа, приобретенные пороки сердца атеросклеротического генеза. Подобная структура причин ХСН в Европейской части РФ была продемонстрирована ранее в исследованиях ЭПОХА и ЭПОХА-Д-ХСН [28, 29].

Наши результаты показали, что доля повторно госпитализированных пациентов в течение первого, второго года и суммарно за два года была выше в группе 2. Интересно, что госпитализации в группе 1 были чаще в течение первого года наблюдения, а в группе 2 – в течение второго года при сравнении внутри группы.

Необходимо отметить, что пациенты группы 1, находясь в регулярном контакте с медицинским персоналом ЦХСН при ухудшении течения ХСН и возникновении необходимости в стационарном лечении, госпитализировались приоритетно по направлению кардиолога амбулаторного кабинета ЦХСН. Вероятно, в течение первого года после ОДСН у части пациентов группы 1 не была достигнута компенсация ХСН или действовали факторы, ухудшающие клиническое течение ХСН, поэтому требовались повторные госпитализации. Также пациен-

ты группы 1 были информированы о симптомах декомпенсации ХСН, при которых они должны были вызвать бригаду скорой медицинской помощи и госпитализироваться экстренно. Снижение числа повторно госпитализированных пациентов в группе 1 в течение второго года наблюдения свидетельствует о стабилизации течения ХСН в этой группе.

В группе 2 вероятность дожития пациентов до второго года исследования была ниже, чем в группе 1, что, по-видимому, может быть связано с более низкой частотой повторных госпитализаций в течение первого года наблюдения. По данным структурированных телефонных звонков, группа 2 характеризовалась большим числом пациентов, которые отказывались от медикаментозного и немедикаментозного лечения ХСН и имели выраженные симптомы ХСН, но не обращались за медицинской помощью. В случае более частых госпитализаций в течение первого года наблюдения в группе 2, вероятно, могла улучшиться выживаемость пациентов.

Важно отметить, что в группе 2 было больше пациентов с III ФК ХСН в сравнении с группой 1. При распределении пациентов обеих групп на подгруппы в зависимости от ФК ХСН оказалось, что в обеих группах пациенты с III–IV ФК госпитализировались статистически значимо чаще в течение двух лет наблюдения. Мы сравнили доли повторно госпитализированных пациентов I–II ФК и III–IV ФК между группами 1 и 2 и получили статистически значимое повышение доли повторно госпитализированных пациентов в группе 2 по сравнению с группой 1 в течение двух лет наблюдения.

При анализе данных многофакторной бинарной и мультиномиальной логит-регрессии выявлено, что

риск повторной госпитализации значительно повышается при наличии III–IV ФК ХСН и наблюдении пациентов в неспециализированных учреждениях (группа 2).

Для части пациентов (88,7% в группе 1 и 45,9% пациентов в группе 2) нам удалось установить непосредственные причины ухудшения течения ХСН и повторных госпитализаций. К сожалению, около половины пациентов группы 1 и большинство пациентов группы 2 имели предотвратимые причины госпитализаций, которые классифицировались нами, как «нарушение рекомендаций». Этот факт доказывает, что в данной когорте пожилых и полиморбидных больных сложно модифицировать образ жизни, пищевые привычки, а иногда и поддерживать приверженность пациентов к многокомпонентной и зачастую дорогостоящей медикаментозной терапии ХСН. В связи с этим становятся актуальными внедрение Школ пациента с ХСН во все амбулаторно-поликлинические учреждения и разработка программ льготного обеспечения медикаментами для лечения ХСН.

По всей видимости гипертонический криз не является частой и актуальной причиной развития ОДСН, т. к., с одной стороны, в современной кардиологии применяется больше пролонгированных лекарственных средств для лечения АГ [3], а с другой стороны – у пациентов с ХСН часто формируется гипотония на фоне ОДСН [30].

В целом необходимо отметить, что сама ОДСН и ближайший период после купирования ОДСН и выписки из стационара являются «уязвимым» периодом для пациента, в который могут развиваться гипотония, ухудшение почечной функции и другие осложнения, увеличивающие риск летального исхода. В этот период крайне важно оценить органные поражения и приложить максимальные усилия для грамотной титрации оптимальной медикаментозной терапии с учетом характеристик пациента, что может позволить пациенту благоприятно пройти этот «хрупкий» период. Уже на этапе ОДСН и перед выпиской из стационара представляет интерес применение препарата сакубитрил/валсартан, как основы оптимальной медикаментозной терапии у пациентов с систолической дисфункцией, поскольку получены убедительные данные не только по улучшению прогноза, но и по профилактике регоспитализаций уже в ближайшем после выписки периоде в сравнении с иАПФ [31, 32].

Повторные госпитализации пациентов с ХСН должны рассматриваться специалистами здравоохранения как

большие материальные затраты, а сама ОДСН как максимально «уязвимый» период заболевания, ухудшающий структурное и функциональное состояние миокарда и прогноз пациента в целом. Поэтому «бесшовная» модель оказания медицинской помощи пациентам после выписки из стационара представляется оптимальной, а медикаментозная терапия, снижающая вероятность регоспитализации, должна быть рекомендована этой категории пациентов.

Представленные нами результаты свидетельствуют о высокой эффективности профилактики повторных госпитализаций после ОДСН при включении пациентов в систему «бесшовной» специализированной медицинской помощи. Результаты проведенных ранее исследований также подтверждают, что профилактика повторных госпитализаций в ближайшем и отдаленном периодах была достигнута у пациентов, вовлеченных в программы специализированной медицинской помощи при ХСН [33–36]. Это были как программы с участием междисциплинарных команд, так и программы на основании наблюдения кардиолога или врача специалиста по ХСН или медицинской сестры [36–38].

Выводы

1. Современный портрет пациента после ОДСН характеризуется большей долей женщин и пациентов с СНсФВ, а также высокой коморбидностью и полиморбидностью пациентов.
2. Возраст и пол не оказывают влияния на риск повторной госпитализации, а наличие III–IV ФК ХСН повышает риск повторной госпитализации.
3. Наблюдение в системе специализированной медицинской помощи на примере городского центра лечения ХСН снижает риски повторной госпитализации в течение первого, второго года наблюдения и в течение двух лет суммарно как среди пациентов с I–II ФК, так и среди пациентов с III–IV ФК ХСН.
4. Несмотря на обучение пациентов, личный контакт с медицинским персоналом (для группы центра ХСН) и телефонную поддержку, основные причины повторной госпитализации являлись предотвратимыми.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 15.01.20

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Fomin I.V. Chronic heart failure in Russian Federation: what do we know and what to do. Russian journal of cardiology. 2016; 8:7–13. [Russian: Фомин И.В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать. Российский кардиологический журнал. 2016; 8:7–13.]. DOI: 10.15829/1560-4071-2016-8-7-13
2. Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K. Epidemiology of diabetes mellitus in Russian Federation: clinical and statistical report according to the federal diabetes registry. Diabetes mellitus. 2017;20(1):13–41. [Russian: Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным

- Федерального регистра сахарного диабета. Сахарный диабет. 2017;20(1):13–41]. DOI: 10.14341/DM8664
3. Badin Yu.V., Fomin I.V., Belenkov Yu.N., Mareev V.Yu., Ageev F.T., Polyakov D.S. et al. ЕРОЧА-АН 1998–2017. Dynamics of prevalence, awareness of arterial hypertension, treatment coverage, and effective control of blood pressure in the European part of the Russian Federation. *Kardiologiya*. 2019;59(1S):34–42. [Russian: Бадин Ю.В., Фомин И.В., Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Поляков Д.С. и др. ЭПОХА-АН 1998–2017 гг.: Динамика распространенности, информированности об артериальной гипертензии, охвате терапией и эффективного контроля артериального давления в Европейской части РФ. Кардиология. 2019;59(1S):34–42]. DOI: 10.18087/cardio.2445
4. Di Tano G, De Maria R, Gonzini L, Aspromonte N, Di Lenarda A, Feola M et al. The 30-day metric in acute heart failure revisited: data from IN-HF Outcome, an Italian nationwide cardiology registry. *European Journal of Heart Failure*. 2015;17(10):1032–41. DOI: 10.1002/ehf.290
5. Setoguchi S, Stevenson LW, Schneeweiss S. Repeated hospitalizations predict mortality in the community population with heart failure. *American Heart Journal*. 2007;154(2):260–6. DOI: 10.1016/j.ahj.2007.01.041
6. Correction to “Rehospitalization in a National Population of Home Health Care Patients with Heart Failure”. *Health Services Research*. 2017;52(5):1958–60. DOI: 10.1111/1475-6773.12761
7. Okumura N, Jhund PS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, Rouleau JL et al. Importance of Clinical Worsening of Heart Failure Treated in the Outpatient Setting: Evidence From the Prospective Comparison of ARNI With ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure Trial (PARADIGM-HF). *Circulation*. 2016;133(23):2254–62. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.020729
8. Desai AS, Stevenson LW. Rehospitalization for Heart Failure: Predict or Prevent? *Circulation*. 2012;126(4):501–6. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.125435
9. Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, Carnethon M, Dai S, De Simone G et al. Executive Summary: Heart Disease and Stroke Statistics -2010 Update: A Report from the American Heart Association. *Circulation*. 2010;121(7):948–54. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192666
10. Blecker S, Paul M, Taksler G, Ogedegbe G, Katz S. Heart failure–associated hospitalizations in the United States. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;61(12):1259–67. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.12.038
11. Ambrosy AP, Fonarow GC, Butler J, Chioncel O, Greene SJ, Vaduganathan M et al. The Global Health and Economic Burden of Hospitalizations for Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;63(12):1123–33. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.11.053
12. Storrow AB, Jenkins CA, Self WH, Alexander PT, Barrett TW, Han JH et al. The Burden of Acute Heart Failure on U.S. Emergency Departments. *JACC: Heart Failure*. 2014;2(3):269–77. DOI: 10.1016/j.jchf.2014.01.006
13. Carson PE, Anand IS, Win S, Rector T, Haass M, Lopez-Sendon J et al. The Hospitalization Burden and Post-Hospitalization Mortality Risk in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *JACC: Heart Failure*. 2015;3(6):429–41. DOI: 10.1016/j.jchf.2014.12.017
14. Maggioni AP, Dahlström U, Filippatos G, Chioncel O, Crespo Leiro M, Drodz J et al. EURObservational Research Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *European Journal of Heart Failure*. 2013;15(7):808–17. DOI: 10.1093/eurjhf/hft050
15. Crespo-Leiro MG, Metra M, Lund LH, Milicic D, Costanzo MR, Filippatos G et al. Advanced heart failure: a position statement of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology: Advanced heart failure: HFA position statement. *European Journal of Heart Failure*. 2018;20(11):1505–35. DOI: 10.1002/ehf.1236
16. Heidenreich PA, Albert NM, Allen LA, Bluemke DA, Butler J, Fonarow GC et al. Forecasting the Impact of Heart Failure in the United States: A Policy Statement from the American Heart Association. *Circulation: Heart Failure*. 2013;6(3):606–19. DOI: 10.1161/HHF.0b013e318291329a
17. Chen J, Normand S-LT, Wang Y, Krumholz HM. National and Regional Trends in Heart Failure Hospitalization and Mortality Rates for Medicare Beneficiaries, 1998–2008. *JAMA*. 2011;306(15):1669–78. DOI: 10.1001/jama.2011.1474
18. Bello NA, Claggett B, Desai AS, McMurray JJV, Granger CB, Yusuf S et al. Influence of Previous Heart Failure Hospitalization on Cardiovascular Events in Patients with Reduced and Preserved Ejection Fraction. *Circulation: Heart Failure*. 2014;7(4):590–5. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.001281
19. Shafie AA, Tan YP, Ng CH. Systematic review of economic burden of heart failure. *Heart Failure Reviews*. 2018;23(1):131–45. DOI: 10.1007/s10741-017-9661-0
20. Zannad F. Rising incidence of heart failure demands action. *The Lancet*. 2018;391(10120):S18–9. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32873-8
21. DeVore AD, Thomas L, Albert NM, Butler J, Hernandez AF, Patterson JH et al. Change the management of patients with heart failure: Rationale and design of the CHAMP-HF registry. *American Heart Journal*. 2017; 189:177–83. DOI: 10.1016/j.ahj.2017.04.010
22. Conrad N, Judge A, Tran J, Mohseni H, Hedgecott D, Crespillo AP et al. Temporal trends and patterns in heart failure incidence: a population-based study of 4 million individuals. *The Lancet*. 2018;391(10120):572–80. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32520-5
23. Stewart S, Carrington MJ, Marwick T, Davidson PM, Macdonald P, Horowitz J et al. The WHICH? trial: rationale and design of a pragmatic randomized, multicentre comparison of home- vs. clinic-based management of chronic heart failure patients. *European Journal of Heart Failure*. 2011;13(8):909–16. DOI: 10.1093/eurjhf/hfr048
24. Grady KL, Dracup K, Kennedy G, Moser DK, Piano M, Stevenson LW et al. Team Management of Patients with Heart Failure: A Statement for Healthcare Professionals from the Cardiovascular Nursing Council of the American Heart Association. *Circulation*. 2000;102(19):2443–56. DOI: 10.1161/01.CIR.102.19.2443
25. R Core Team (2018). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. 2018. [Internet] 2018. Available at: <https://www.r-project.org/>
26. Mareev V.Yu., Danielyan M.O., Belenkov Yu.N. Comparative characteristics of patients with CHF in relation to the value of injection fraction by data from the Russian multicenter study EPOCH-A-CHF: once more about the problem of CHF with preserved left ventricular systolic function. *Russian Heart Failure Journal*. 2006;7(4):164–71. [Russian: Мареев В.Ю., Даниелян М.О., Беленков Ю.Н. Сравнительная характеристика больных с ХСН в зависимости от величины ФВ по результатам Российского многоцентрового исследования ЭПОХА-О-ХСН: снова о проблеме ХСН с сохраненной систолической функцией левого желудочка. Журнал Сердечная Недостаточность. 2006;7(4):164–71]
27. Belenkov Yu.N., Mareev V.Yu. How do we diagnose and treat heart failure in real clinical practice in the early 21st century? The results of the study IMPROVEMENT HF. *Consilium Medicum*. 2001;3(2):65–73. [Russian: Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. Как мы диагностируем и лечим сердечную недостаточность в реальной клинической практике в начале XXI века? Результаты исследования IMPROVEMENT HF. *Consilium Medicum*. 2001; 3(2):65–73]
28. Fomin I.V. Epidemiology of chronic heart failure in the Russian Federation. In: *Chronic heart failure-M.: GEOTAR-Media*;2010. [Russian: Фомин И. В. Эпидемиология хронической сердечной недостаточности в Российской Федерации. В: Хроническая сердечная недостаточность. – М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010. – С. 7–77]
29. Polyakov D.S., Fomin I.V., Valikulova F.Yu., Vaisberg A.R., Kraiem N., Badin Yu.V. et al. The EPOCH-CHF epidemiological program: decompensated chronic heart failure in real-life clinical practice (EPOCH-A-D-CHF). *Russian Heart Failure Journal*. 2016;17(5):299–305. [Russian: Поляков Д.С., Фомин И.В., Валикулова Ф.Ю., Вайсберг А.Р., Краием Н., Бадин Ю.В. и др. Эпидемиологическая

- программа ЭПОХА–ХСН: Декомпенсация хронической сердечной недостаточности в реальной клинической практике (ЭПОХА–Д–ХСН). Журнал Сердечная Недостаточность. 2016;17(5):299–305]. DOI: 10.18087/rhfj.2016.5.2239
30. Polyakov D.S., Fomin I.V., Badin Yu.V., Vaisberg A.R., Valikulova F.Yu., Shechrbina E.V. et al. Effects of systolic and diastolic blood pressure and its changes between successive hospitalizations on prognosis for patients with acute decompensated CHF. Russian Heart Failure Journal. 2017;18(3):178–84. [Russian: Поляков Д.С., Фомин И.В., Бадин Ю.В., Вайсберг А.Р., Валикулова Ф.Ю., Щербина Е.В. и др. Влияние уровня систолического и диастолического артериального давления и его динамики между последовательными госпитализациями на прогноз пациента с ХСН при острой декомпенсации. Журнал Сердечная Недостаточность. 2017;18(3):178–84]. DOI: 10.18087/rhfj.2017.3.2357
 31. Velazquez EJ, Morrow DA, DeVore AD, Duffy CI, Ambrosy AP, McCague K et al. Angiotensin–Neprilysin Inhibition in Acute Decompensated Heart Failure. New England Journal of Medicine. 2019;380(6):539–48. DOI: 10.1056/NEJMoa1812851
 32. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR et al. Dual angiotensin receptor and neprilysin inhibition as an alternative to angiotensin-converting enzyme inhibition in patients with chronic systolic heart failure: rationale for and design of the Prospective comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and morbidity in Heart Failure trial (PARADIGM-HF). European Journal of Heart Failure. 2013;15(9):1062–73. DOI: 10.1093/eurjhf/hft052
 33. Chang S, Davidson PM, Newton PJ, Macdonald P, Carrington MJ, Marwick TH et al. Composite outcome measures in a pragmatic clinical trial of chronic heart failure management: A comparative assessment. International Journal of Cardiology. 2015; 185:62–8. DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.03.071
 34. von Scheidt W, Zugck C, Pauschinger M, Hambrecht R, Bruder O, Hartmann A et al. Characteristics, management modalities and outcome in chronic systolic heart failure patients treated in tertiary care centers: results from the EVidence based TreAtment in Heart Failure (EVITA-HF) registry. Clinical Research in Cardiology. 2014;103(12):1006–14. DOI: 10.1007/s00392-014-0743-x
 35. McAlister FA, Stewart S, Ferrua S, McMurray JJV. Multidisciplinary strategies for the management of heart failure patients at high risk for admission. Journal of the American College of Cardiology. 2004;44(4):810–9. DOI: 10.1016/j.jacc.2004.05.055
 36. Sochalski J, Jaarsma T, Krumholz HM, Laramie A, McMurray JJV, Naylor MD et al. What Works In Chronic Care Management: The Case Of Heart Failure. Health Affairs. 2009;28(1):179–89. DOI: 10.1377/hlthaff.28.1.179
 37. Stewart S, Horowitz JD. Specialist Nurse Management Programmes: Economic Benefits in the Management of Heart Failure. PharmacoEconomics. 2003;21(4):225–40. DOI: 10.2165/00019053-200321040-00001
 38. Strömberg A, Mårtensson J, Fridlund B, Levin L-A, Karlsson J-E, Dahlström U. Nurse-led heart failure clinics improve survival and self-care behaviour in patients with heart failure: results from a prospective, randomised trial. European Heart Journal. 2003;24(11):1014–23. DOI: 10.1016/S0195-668X(03)00112-X

Ежегодная Всероссийская научно-практическая конференция «Кардиология на марше!» и 60-я сессия, посвященные 75-летию ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России

3–5 июня 2020 года

ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, город Москва

ИНФОРМАЦИОННОЕ ПИСЬМО

Уважаемые коллеги!

Приглашаем Вас принять участие в работе Ежегодной Всероссийской научно-практической конференции «Кардиология на марше!» и 60-й сессии, посвященных 75-летию ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России. Конференция состоится 3–5 июня 2020 года в городе Москва (ул. 3-я Черепковская, 15А). На Конференции, основная тема которой обозначена как «Кардиология на марше!», будут представлены фундаментальные аспекты кардиологии, самые последние научные достижения и клинические подходы в области профилактики, диагностики и различных методов лечения сердечно-сосудистых и коморбидных заболеваний. Участниками Конференции станут ведущие ученые, клиницисты и организаторы здравоохранения из России и зарубежных стран. Конференция проводится при поддержке Министерства здравоохранения Российской Федерации, Департамента здравоохранения города Москвы, Российского кардиологического общества, Национального медицинского общества профилактической кардиологии, Российского научного медицинского общества терапевтов. Часть мероприятий Конференции аккредитована в соответствии с требованиями к образовательным мероприятиям и рекомендациями Координационного совета по развитию непрерывного медицинского и фармацевтического образования (НМО) Минздрава России.

Основные научно-практические направления:

- Первичная и вторичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний
- Фундаментальные аспекты кардиологии
- Ведение пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска
- Артериальная гипертензия
- Легочная артериальная гипертензия
- Дислипидемии
- Острые коронарные синдромы
- Атеротромбоз
- Кардиореанимация
- Кардиохирургия: открытая, гибридная, микрохирургия
- Интервенционные методы лечения сердечно-сосудистых заболеваний
- Визуализация в кардиологии
- Хронические коронарные синдромы
- Фибрилляция предсердий и другие нарушения ритма и проводимости сердца
- Сердечная недостаточность
- Проблема приверженности кардиологических пациентов к лечению
- Ожирение, сахарный диабет и сердечно-сосудистые заболевания
- Профилактика мозговых инсультов
- Вопросы коморбидности заболеваний: лечить пациента, а не болезнь
- Кардиоонкология
- Психическая дезадаптация у кардиологических больных
- Сердечно-сосудистые заболевания и здоровье женщин
- Сердечно-сосудистая система и проблемы старения
- Кардиореабилитация
- Социально-экономические аспекты сердечно-сосудистых заболеваний

Научная программа Конференции включает пленарные заседания, научные симпозиумы, научные сессии «Завтрак в Кардиоцентре», спутниковые симпозиумы, встречи с экспертами, круглые столы, телеконференции, мастер-классы, кардиологические «баттлы», постерные доклады, а также Конкурс молодых ученых, Конкурс на лучший постерный доклад, Конкурс на лучшие клинические практики в кардиологии, Конкурс на лучший волонтерский проект для пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Победители Конкурсов награждаются дипломами и ценными призами.

Научная программа Конференции будет размещена на сайтах www.cardioweb.ru, www.cardioprevent.ru и www.scardio.ru в начале мая 2020 года.

Регистрация

Регистрация участников Конференции осуществляется бесплатно.

Электронная регистрация проводится на сайте www.cardioweb.ru до 1 июня 2020 года.

Формы участия в Конференции

Доклады

- Приглашенный докладчик (15–20 минут)
- Устный доклад. Подача тезисов обязательна. Продолжительность сообщения – 7–10 минут. Демонстрационный материал для устных докладов просим подготовить в формате PowerPoint.
- Постерный доклад. Подача тезисов обязательна. Тезисы принимаются до 30 марта 2020 года.

Конкурсы

Конкурс молодых ученых

К участию в Конкурсе допускаются лица в возрасте до 35 лет. Автор (без соавторов) представляет на Конкурс только одну работу, которую следует выслать в адрес Оргкомитета до 30 марта 2020 года с пометкой «Конкурс молодых ученых» по электронному адресу: t_kochegur@mail.ru. Победитель Конкурса молодых ученых поедет на Европейский Конгресс кардиологов. Другие призеры получают дипломы и ценные призы (5 июня 2020 года на закрытии Конференции).

Конкурс на лучший постерный доклад

Конкурс на лучшие клинические практики в кардиологии и Конкурс на лучший волонтерский проект для пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями

Конкурс на лучшие клинические практики в кардиологии проводится по пяти номинациям:

- Номинация № 1** «Лучшая клиническая практика ведения пациента с резистентной артериальной гипертензией»
- Номинация № 2** «Лучшая клиническая практика ведения пациента с ИБС и выраженной дислипидемией»
- Номинация № 3** «Лучшая клиническая практика ведения пациента с мультифокальным атеросклерозом»
- Номинация № 4** «Лучшая клиническая практика ведения пациента с сердечной недостаточностью»
- Номинация № 5** «Лучшие практики диспансерного наблюдения пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (артериальной гипертензией, ИБС, сердечной недостаточностью).

Конкурс на лучший волонтерский проект для пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями

Победители Конкурса будут объявлены и награждены дипломами и ценными призами на закрытии Конференции 5 июня 2020 года.

Партнеры

Для производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования в дни работы Конференции будут организованы:

- Выставка лекарственных препаратов, современного медицинского оборудования, специализированных изданий, изделий медицинского назначения для врачей и медицинских работников;
- Спутниковые симпозиумы.

Научные координаторы Оргкомитета Конференции:

Палеев Филипп Николаевич, e-mail: filipp@paleev.ru; Погосова Нана Вачиковна, e-mail: nanapogosova@gmail.com

Ответственный секретарь Конференции: Аушева Аза Камбулатовна, e-mail: azaasheva3011@gmail.com; тел.: +7(495)414-61-18.

Адрес Оргкомитета:

ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России; 121552, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15А. E-mail: conference2020@cardio.ru

Шакарьянц Г. А.¹, Буданова Д. А.¹, Лобастов К. В.²,
Хабарова Н. В.¹, Кириченко Ю. Ю.,¹ Беленков Ю. Н.¹

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

² ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

ЛЕЧЕНИЕ И ВТОРИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Онкологические больные относятся к группе высокого риска развития венозных тромбоэмболических осложнений, значительно ухудшающих исходы противоопухолевого лечения и занимающих одно из лидирующих мест в структуре летальности. Лечение венозных тромбоэмболических осложнений у онкологических больных представляет собой непростую задачу. При выборе антикоагулянтного препарата врач должен основываться на данных об эффективности и безопасности выбранного средства, возможных лекарственных взаимодействиях. Опираясь на результаты многочисленных исследований, которые представлены в статье, врач сможет выбрать оптимальную тактику лечения и вторичной профилактики венозных тромбоэмболических осложнений у больных данной группы.

Ключевые слова Венозные тромбоэмболические осложнения; тромбоэмболия легочной артерии; онкологические заболевания; антикоагулянтная терапия; низкомолекулярные гепарины; прямые пероральные антикоагулянты; ривароксабан; апиксабан; дабигатран

Для цитирования Shakaryants G. A., Budanova D. A., Lobastov K. V., Khabarova N. V., Kirichenko Yu. Yu., Belenkov Yu. N. Treatment and Secondary Prevention of Venous Thromboembolism in Cancer Patients. *Kardiologiia*. 2020;60(3):71–79. [Russian: Шакарьянц Г. А., Буданова Д. А., Лобастов К. В., Хабарова Н. В., Кириченко Ю. Ю., Беленков Ю. Н. Лечение и вторичная профилактика венозных тромбоэмболических осложнений у онкологических больных. *Кардиология*. 2020;60(3):71–79.]

Автор для переписки Шакарьянц Гаянэ Андрониковна. E-mail: shakaryants@bk.ru

Венозные тромбоэмболические осложнения (ВТЭО), к которым относят тромбоз глубоких вен (ТГВ), тромбоз поверхностных вен и тромбоэмболию легочных артерий (ТЭЛА), в течение нескольких десятков лет остаются одной из наиболее значимых клинических проблем для врачей всех специальностей [1]. В общей популяции ежегодно фиксируют 104–183 новых случаев заболевания на 100 тыс. населения. В пожилом и старческом возрасте частота ТГВ увеличивается в несколько раз (до 800–1000 случаев на 100 тыс. населения в год) [2]. При этом для онкологических больных характерен высокий риск развития тромботических осложнений, в том числе ТГВ и ТЭЛА [3]. Эти осложнения ухудшают исходы противоопухолевого лечения и занимают одно из лидирующих мест среди причин смерти больных со злокачественными новообразованиями [4, 5]. В современных исследованиях показано, что онкологические заболевания повышают риск ТГВ и развития ТЭЛА в 4–7 раз [6]. По данным различных исследователей, от 4 до 20% всех онкологических больных сталкиваются с клиническими проявлениями ВТЭО [7]. Абсолютная частота возникновения осложнений колеблется в широких пределах: от значений, характерных для общей популяции (начальная стадия злокачественного новообразования молоч-

ной железы – менее 1%), до 31% при онкологическом процессе в поджелудочной железе [7].

В клинической практике тромботические эпизоды часто сопровождают текущий онкологический процесс или служат его первым проявлением. Впервые патогенетическую связь двух состояний описал французский врач Арман Труссо в 1867 г. [8]. Безусловно, за прошедшие 150 лет глубоко изучены молекулярные основы патогенеза паранеопластических тромбозов. Было выяснено, что в основе развития тромбоза при опухолевом заболевании лежит триада Вирхова, компонентами которой являются повреждение сосудистой стенки, стаз крови и гиперкоагуляция в современном понимании [9]. Первые две составляющие возникают вследствие длительной иммобилизации пациента, сдавления или инвазии сосудов опухолевой тканью, повреждения эндотелия под действием химио- и лучевой терапии, а также за счет механического воздействия установленных катетеров. Паранеопластическая гиперкоагуляция представляет собой следствие активного взаимодействия между опухолевыми клетками и клетками организма – эндотелием, тромбоцитами, моноцитами. Доказано, что опухолевая клетка продуцирует тканевый фактор, прокоагулянтные цитокины (интерлейкины-1 и -8), фактор некроза опухоли, цистеиновые

протеазы, специфические муцины, микрочастицы. В последние годы особый интерес исследователей вызывают микрочастицы, относящиеся к группе внеклеточных везикул диаметром до 1 мкм, образующихся из мембраны дочерних клеток и несущих соответствующие маркеры, наиболее важные из которых – тканевый фактор, фосфатидилсерин и рецепторы к селектинам Р и Е [10]. Показано, что концентрация микрочастиц достоверно повышается при онкоассоциированном тромбозе (по сравнению с неосложненной опухолью), а также определяет риск возникновения ВТЭО в ближайшем будущем, особенно при панкреатобилиарном раке и злокачественном новообразовании желудка. Под воздействием опухолевой клетки увеличивается синтез эндотелием ингибитора активатора плазминогена (РАI-1) и снижается экспрессия тканевого активатора плазминогена (t-РА). Указанные механизмы способствуют реализации основных прокоагулянтных эффектов: гиперагрегации тромбоцитов, активации плазменного гемостаза, снижению фибринолитических свойств крови [11]. В настоящее время обсуждается вопрос о роли гиперкоагуляции в прогрессировании опухоли, поскольку в экспериментальных моделях тромбоз может стимулировать метастатический процесс [12]. С помощью глобальных тестов для оценки системы гемостаза удастся объективно зарегистрировать и подтвердить наличие онкогенной гиперкоагуляции [13].

Хирургическое лечение злокачественных новообразований служит дополнительным триггером для развития ВТЭО, значительно повышая вероятность их возникновения в послеоперационном периоде. В отсутствие адекватной фармакологической профилактики частота развития бессимптомного венозного тромбоза может достигать 50–60% [14], а фатальной ТЭЛА – 1–5% [15]. Однако даже на фоне использования стандартных методов первичной профилактики ВТЭО средняя частота регистрации осложнений составляет 16% [16].

Имеется достаточно сообщений об увеличении числа тромбоземболических осложнений при использовании различных схем лекарственной противоопухолевой терапии. В крупных контролируемых исследованиях показано увеличение риска развития ВТЭО в 2–6 раз на фоне химиотерапии [17]. При этом абсолютная частота развития осложнений достигает 10% в год [18] и может увеличиваться до 15–20% в зависимости от класса и комбинации назначаемых препаратов. Неблагоприятными представляются комбинации цитостатиков и гормональных средств или иммуномодуляторов, а также сочетанное применение химио- и лучевой терапии [19]. Таким образом, противоопухолевая терапия служит самостоятельным фактором риска развития венозных и артериальных тромбоземболических осложнений у онкологических больных. Тромбоземболические осложнения нередко слу-

жат причиной снижения эффективности и даже прекращения лечения злокачественной опухоли.

Другой независимый фактор риска развития онкоассоциированного тромбоза – наследственная тромбофилия. Показано, что носительство полиморфизма V фактора свертывания по типу и мутации протромбина G20210A увеличивают опасность возникновения осложнений в 12 раз [20].

В настоящее время стандартный подход к лечению ВТЭО подразумевает инициальную терапию (0–7 дней) парентеральными антикоагулянтами, чаще низкомолекулярными гепаринами (НМГ), с последующим переходом на длительный прием (не менее 3 мес) антагонистов витамина К (АВК), чаще варфарина, под контролем международного нормализованного отношения (МНО) с достижением целевого диапазона 2,0–3,0 [21]. При этом НМГ и АВК должны использоваться сочетанно до достижения стабильных целевых значений МНО, но не менее 5 сут.

У пациентов со злокачественными новообразованиями широкое распространение получили длительная терапия и вторичная профилактика ВТЭО с помощью НМГ, которые по сравнению с АВК у названной популяции больных демонстрируют повышенную эффективность (снижение риска рецидива ВТЭО на 44%) при сходном профиле безопасности [22]. В то же время предложенный режим терапии имеет существенные недостатки (высокая стоимость препаратов, необходимость подкожных инъекций, риск развития остеопороза, гепарининдуцированной тромбоцитопении), неблагоприятным образом влияющие на приверженность пациентов к лечению [23].

Использование прямых пероральных антикоагулянтов (ППОАК) позволяет преодолеть недостатки стандартной терапии, однако возможность их применения у пациентов с онкоассоциированными тромбозами требует отдельного анализа.

Эффективность и безопасность всех ППОАК по сравнению со стандартной терапией (НМГ/АВК) были оценены в рамках регистрационных клинических исследований, в которые включались пациенты с активным онкологическим процессом. Более того, у отдельных больных без онкологического процесса со временем наблюдения в исследовании выявляли злокачественное новообразование. Это лишний раз подтверждает необходимость онкологической настороженности при выявлении ВТЭО.

Исследование по оценке эффективности аликсана по сравнению со стандартной терапией ВТЭО представляло собой международное многоцентровое рандомизированное двойное слепое исследование с параллельными группами AMPLIFY, которое проводилось с 2008 по 2012 г. в 358 исследовательских центрах, расположенных в 28 странах, в целом были включены 5400 больных. В него включали больных в возрас-

те 18 лет или старше с объективно подтвержденными проксимальным ТГВ или ТЭЛА (как в сочетании с ТГВ, так и в его отсутствие). Участников распределяли в группы приема апиксабана в сочетании с подкожным введением плацебо эноксапарина и приемом плацебо варфарина или в группу стандартной терапии (НМГ/АВК), в которой больным подкожно вводили эноксапарин и назначали варфарин в сочетании с приемом плацебо апиксабана. В группе апиксабана больные принимали активный препарат по 10 мг 2 раза в сутки в течение первых 7 дней, а затем по 5 мг 2 раза в сутки в течение 6 мес. В группе НМГ/АВК подкожно вводили эноксапарин в дозе 1 мг/кг массы тела каждые 12 ч на протяжении 5 дней, а прием варфарина начинали одновременно с инъекциями НМГ и продолжали в течение 6 мес. Дозу варфарина (или плацебо к варфарину) подбирали до достижения МНО в диапазоне от 2,0 до 3,0. Введение эноксапарина или плацебо к эноксапарину прекращали, когда МНО, истинные результаты которого не сообщались исследователю, достигало 2,0 или более. Частота развития таких неблагоприятных клинических исходов, включенных в основной комбинированный показатель эффективности, как возникновение повторных ВТЭО (ТГВ и ТЭЛА), в группе апиксабана и группе НМГ/АВК составила 2,3 и 2,7% соответственно (отношение рисков – ОР 0,84 при 95% доверительном интервале – ДИ от 0,60 до 1,18; $p < 0,001$ для анализа non-inferiority). Различия по частоте развития таких исходов достигало 0,4% (при 95% ДИ от –1,3 до 0,4%; $p < 0,001$ для анализа non-inferiority). Результаты анализа чувствительности, в который были включены данные о больных, для которых не удалось получить информацию о том, развился ли у них неблагоприятный исход, не отличались от результатов основного анализа, выполненного для проверки гипотезы о том, что прием апиксабана не менее эффективен, чем применение НМГ/АВК. Среди больных, у которых при включении в исследование диагностировался ТГВ, в группе апиксабана и НМГ/АВК основной показатель эффективности достигал 2,2 и 2,7% соответственно (ОР 0,83 при 95% ДИ от 0,54 до 1,26). Среди больных, у которых при включении в исследование была ТЭЛА, в группе апиксабана и группе НМГ/АВК основной показатель эффективности достигал 2,3 и 2,6% соответственно (ОР 0,90 при 95% ДИ от 0,50 до 1,61). Большие кровотечения в группе апиксабана и группе НМГ/АВК были зарегистрированы у 0,6 и 1,8% больных соответственно (ОР 0,31 при 95% ДИ от 0,17 до 0,55; $p < 0,001$ для анализа asuperiority). Различия по риску развития большого кровотечения между группой апиксабана и группой НМГ/АВК достигало –1,1% (при 95% ДИ от –1,7 до –0,6%). В течение 30 дней наблюдения после завершения применения исследуемых препаратов повторные

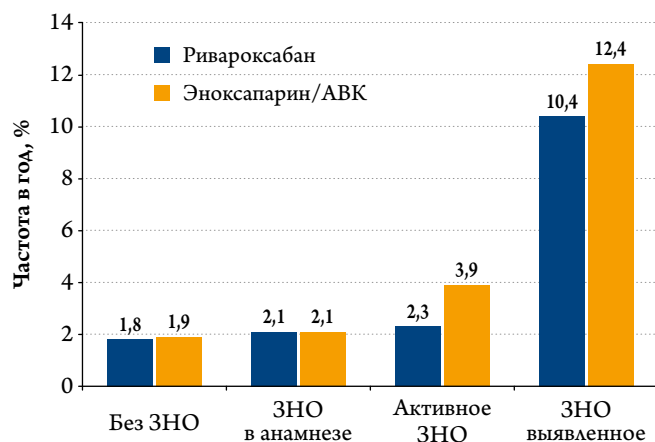
ВТЭО в группе апиксабана и группе НМГ/АВК развились у 0,2 и 0,3% больных соответственно [24].

Таким образом, результаты исследования AMPLIFY свидетельствуют, что прием постоянной дозы апиксабана был не менее эффективен, чем применение НМГ/АВК, а также сопровождался достоверным снижением на 69% частоты развития больших кровотечений. В исследование AMPLIFY были включены 169 пациентов с активным онкологическим процессом. Стоит отметить, что протокол исследования позволял отдельным со-исследователям исключить пациентов со злокачественными новообразованиями, которых, по их мнению, следует лечить НМГ. Таким образом, в исследование были включены пациенты с менее отягощенным статусом. Подгрупповой анализ результатов лечения таких пациентов не планировался и не проводился.

В 2014 г. были опубликованы результаты объединенного анализа двух отдельно спланированных рандомизированных клинических исследований EINSTEIN-DVT (ТГВ) и EINSTEIN-PE (ТЭЛА), в которых оценивались эффективность и безопасность использования ривароксабана по сравнению с эноксапаринем и последующим переходом на длительный прием АВК у пациентов с ТГВ и ТЭЛА. Всего в оба исследования были включены около 8000 пациентов с ВТЭО, среди которых был запланирован и проведен подгрупповой анализ, включающий лиц с онкологическим заболеванием в анамнезе ($n=469$) и с активным онкологическим процессом, диагностированным в ходе исследования ($n=193$) или активным на момент рандомизации ($n=462$). Таким образом, всего были включены 655 пациентов с онкоассоциированными ВТЭО. Общая частота повторных тромботических осложнений у пациентов с онкологическим процессом в анамнезе и без него достоверно не различалась: 5 (2%) из 233 пациентов в группе ривароксабана против 5 (2%) из 236 в группе стандартного лечения для подгруппы со злокачественными новообразованиями в анамнезе и 65 (2%) из 3 563 против 70 (2%) из 3 594, соответственно, для подгруппы без онкологического процесса в анамнезе. Между тем она существенно увеличивалась у пациентов с активным онкологическим заболеванием на момент рандомизации: 6 (2%) из 258 в группе ривароксабана против 8 (4%) из 204 в группе НМГ/АВК и была наибольшей у тех, кому диагноз был поставлен в ходе исследования: 10 (10%) из 96 в группе ривароксабана против 12 (12%) из 97 в группе НМГ/АВК (рис. 1, адаптировано по [25]).

Сходные данные получены и в отношении частоты регистрации больших кровотечений. По результатам исследования было заключено, что по сравнению с терапией НМГ/АВК ривароксабан имеет сходный профиль эффективности и улучшенный профиль безопасности (ОР

Рисунок 1. Общая частота повторных венозных тромбозов/эмболических осложнений у пациентов с онкологическим заболеванием в анамнезе и без такового на фоне терапии ривароксабаном и низкомолекулярным гепарином/антагонистом витамина К



большого кровотечения 0,54 при 95% ДИ от 0,37 до 0,79) в общей популяции, а у пациентов с онкологическим заболеванием демонстрирует тенденцию к уменьшению риска развития рецидива ВТЭО (ОР 0,67 при 95% ДИ от 0,35 до 1,30), при достоверном снижении риска большого кровотечения на 58% (ОР 0,42 при 95% ДИ от 0,18 до 0,99) (рис. 2, адаптировано по [25]).

Продолжением оценки эффективности и безопасности ривароксабана в рамках лечения онкоассоциированных ВТЭО стало исследование Select-D [26]. В нем изучалось влияние ривароксабана на рецидив ВТЭО у пациентов с активным онкологическим заболеванием. Авторы отметили более низкую частоту развития повторных тромботических осложнений у лиц, принимавших ривароксабан, по сравнению с теми, кто использовал инъекции далтепарина – НМГ-препарата, рекомендованного для онкологических больных. Кумулятивная частота развития рецидива ВТЭО в течение 6 мес составила 11% в группе далтепа-

Рисунок 2. Общая частота больших кровотечений у пациентов с онкологическим заболеванием в анамнезе и без такового на фоне терапии ривароксабаном и стандартной терапии

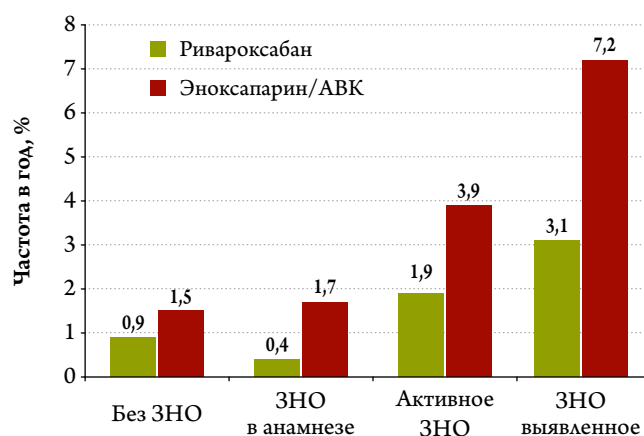
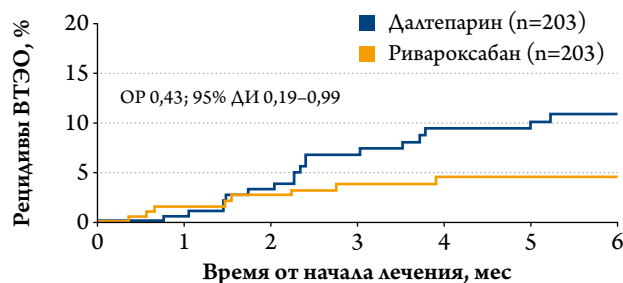


Рисунок 3. Кумулятивная частота развития рецидивов ВТЭО в течение 6 мес у пациентов с онкологическими заболеваниями на фоне терапии ривароксабаном и далтепарин



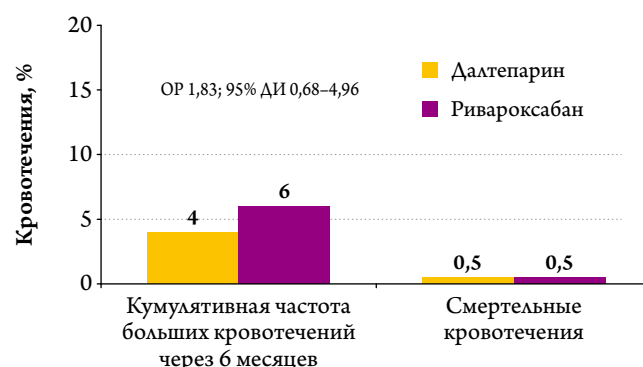
ВТЭО – венозные тромбозы/эмболические осложнения;
ДИ – доверительный интервал; ОР – отношение рисков.

рина и 4% в группе ривароксабана (ОР 0,43 при 95% ДИ от 0,19 до 0,99) (рис. 3, адаптировано по [26–28]).

Частота развития больших кровотечений в обеих группах была относительно низкой и соответствовала ранее наблюдавшимся показателям (рис. 4, адаптировано по [26–28]). Несмотря на то что на фоне приема ривароксабана наблюдалось трехкратное увеличение числа небольших, но клинически значимых кровотечений, риск развития больших кровотечений, в том числе фатальных, достоверно не различался. Общая выживаемость после 6 мес составила 75% (при 95% ДИ от 69 до 81) в группе ривароксабана и 70% (при 95% ДИ от 63 до 76) в группе далтепарина.

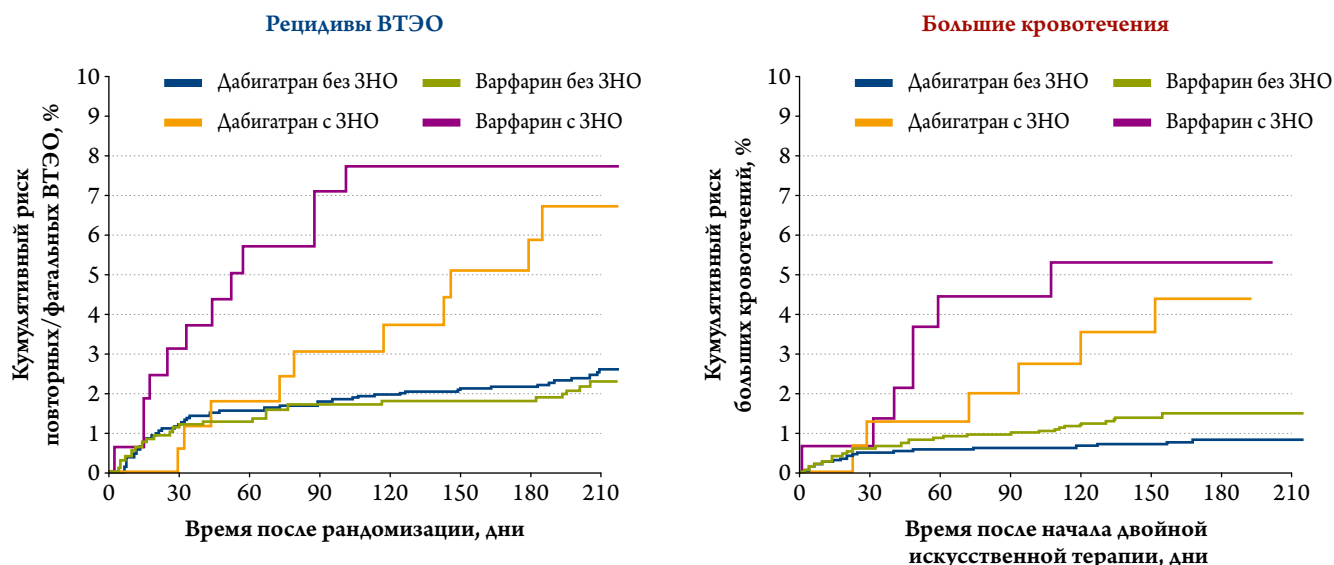
Стоит отметить, что ривароксабан не имеет значительных взаимодействий с пищевыми продуктами и лекарственными средствами, в частности с химиотерапевтическими препаратами и другими противоопухолевыми агентами. Например, часто используемые онкологами циклоsporин, тамоксифен, ингибиторы тирозинкиназ, дексаметазон, доксорубицин лишь умеренно изменяют концентрацию ривароксабана в крови, не влияя на его эффективность [29].

Рисунок 4. Общая частота развития больших кровотечений в течение 6 мес у пациентов с онкологическими заболеваниями на фоне терапии ривароксабаном и далтепарин



ДИ – доверительный интервал; ОР – отношение рисков.

Рисунок 5. Частота развития рецидивов ВТЭО и больших кровотечений у пациентов с онкологическими заболеваниями на фоне терапии НМГ/АВК и дабигатраном



ВТЭО – венозные тромбозно-эмболические осложнения; НМГ – низкомолекулярный гепарин; АВК – антагонист витамина К; ЗНО – злокачественное новообразование.

Эффективность и безопасность терапии ВТЭО с помощью другого ППОАК – дабигатрана, по сравнению с НМГ/АВК изучались в рандомизированных двойных слепых исследованиях RE-COVER1 и II, включивших свыше более 5000 пациентов с подтвержденным эпизодом ТГВ и/или ТЭЛА, у 335 из которых имелось онкологическое заболевание. Частота регистрации повторных ВТЭО в названной подгруппе существенно превышала таковую у лиц без онкологического заболевания (ОР 3,3 при 95% ДИ от 2,1 до 5,3) и не различалась между группами НМГ/АВК и дабигатрана, как у пациентов с известным онкологическим процессом при включении в исследование (ОР 0,75 при 95% ДИ от 0,20 до 2,8), так и у лиц с заболеванием, диагностированным в процессе наблюдения (ОР 0,63 при 95% ДИ от 0,20 до 2,0). Частота развития больших кровотечений также была достоверно выше в группе онкологических больных и не различалась между группами дабигатрана и НМГ/АВК (рис. 5, адаптировано по [30]). Таким образом, была показана сходная эффективность и безопасность ППОАК и стандартного лечения, что позволяет использовать более «удобный» дабигатран у онкологических пациентов. Необходимо отметить, что прямое сравнение эффективности дабигатрана и НМГ в данной группе больных не проводилось, и дальнейшие исследования в этом направлении необходимы [30].

Терапия ВТЭО у лиц с онкологическими заболеваниями представляет собой сложную задачу как для врача, так и для пациента. С одной стороны, при выборе антикоагулянтного препарата следует основываться на данных об эффективности и безопасности выбранного средства, возможных лекарственных взаимодействиях, с другой

стороны, должны учитываться пожелания пациента, основанные на его предыдущем опыте, понимании тактики ведения и планах на будущее. Терапевтические подходы к антикоагулянтной терапии ВТЭО включают режим комбинации препаратов, когда для начального лечения используется один препарат (чаще парентеральный НМГ), а для длительной и продленной терапии – другой (чаще пероральный АВК), и режимы монотерапии, когда один и тот же препарат используется во все фазы лечения. В течение многих лет НМГ в виде монотерапии или в комбинации с варфарином были стандартом терапии ВТЭО у онкологических больных. В соответствии с рекомендациями The National Comprehensive Cancer Network (NCCN) от февраля 2019г. монотерапия с помощью НМГ (особенно далтепарина) сохраняет свои позиции в качестве наиболее рекомендованного средства для лечения онкоассоциированных ВТЭО [31]. Документ от Комитета по науке и стандартизации (SSC) Международного общества тромбоза и гемостаза (ISTH) разделяет мнение о необходимости использовать НМГ у пациентов с высоким риском кровотечения и/или при наличии потенциальных межлекарственных взаимодействий [32].

Между тем с недавнего времени ППОАК утверждены в качестве основного средства для лечения ВТЭО в общей популяции. Данные рандомизированных клинических исследований, представленные выше, предполагают расширение областей их применения на группу онкологических больных. Согласно рекомендациям NCCN и ISTH, онкологическим больным с признаками ВТЭО и низким риском кровотечения рекомендуется применение ППОАК в отсутствие лекарственных взаимодей-

ствий с проводимой противоопухолевой терапией. Стоит отметить, что в рамках отдельно спланированных исследований были изучены лишь ривароксабан и эдоксабан. В то же время у онкологических пациентов с ВТЭО и высоким риском кровотечения рекомендуется использование НМГ в качестве терапии первой линии, ППОАК при этом могут быть приемлемой альтернативой. К таким группам относятся больные с опухолями желудочно-кишечного тракта и мочеполовой системы. Авторами подчеркивается важность обсуждения планируемой тактики лечения с пациентом и принятия окончательного решения в соответствии с его предпочтениями [26, 31, 32].

На базе кафедры госпитальной терапии № 1 лечебного факультета и отделения гематологии Сеченовского Университета наблюдаются пациенты, 60% из которых составляют больные с различными вариантами лимфо-пролиферативных заболеваний. Частота развития тромботических эпизодов у онкологических пациентов этой группы, судя по данным литературы, колеблется от 6,0 до 59,5%, достигая максимума у больных с лимфомами центральной нервной системы. При этом около 83,5% составляют венозные тромбозы, и лишь 5,3% – артериальные [33]. Частота развития тромботических осложнений у находящихся под нашим наблюдением больных лимфо-пролиферативными заболеваниями сопоставима с приведенной в литературе. Одновременно с общеизвестными закономерностями, приводящими к тромбозам, у больных лимфо-пролиферативными заболеваниями можно говорить о наличии дополнительных факторов, увеличивающих риск развития тромботических осложнений. К таким факторам следует отнести следующие:

- характер и стадия лимфо-пролиферативного заболевания. Так, у пациентов с неходжкинскими лимфомами тромбозы возникают на 2% чаще, чем в группе пациентов с лимфомой Ходжкина. Наличие у пациента III–IV стадии лимфомы (по классификации AnnArbor) увеличивает риск развития тромбоэмболических осложнений до 8%;
- сдавление сосудов опухолевой массой;
- характер проводимой терапии (применение больших доз глюкокортикостероидов, специфических противоопухолевых препаратов с большой тромбогенной активностью, овариопротективная терапия на фоне полихимиотерапии у женщин детородного возраста) и сопутствующие манипуляции (катетеризация центральной вены);
- наличие антифосфолипидных антител у пациентов с лимфомами, циркуляция волчаночного антикоагулянта, хотя степень их тромбогенности при лимфо-пролиферативных заболеваниях детально не изучена;
- приобретенный дефицит антитромбина III и протейнов C и S может быть связан с сепсисом и печеночно-

клеточной недостаточностью, возникающей как следствие течения основного заболевания и развития побочных эффектов химиотерапии.

Для оценки риска развития тромбоэмболических осложнений у онкологических больных чаще всего используются шкалы Падуа и Кхорана [27]. Необходимо отметить, что данные шкалы не учитывают особенности характера течения лимфо-пролиферативных заболеваний, а именно экстраанодальную локализацию опухоли и вовлечение в патологический процесс органов средостения. Поэтому для оценки риска развития ВТЭО у пациентов с лимфомами целесообразнее использовать так называемую шкалу ThroLy, совместно разработанную в 2016 г. учеными из США и Сербии (табл. 1). Согласно данной стратификации, можно говорить о 3 степенях риска развития ВТЭО – низкой (0–1 балл), средней (2–3 балла) и высокой (более 3 баллов).

Для диагностики гиперкоагуляционных состояний используют различные методы оценки концентрации прокоагулянтных факторов и ингибиторов, исследуют активность фибринолитической системы, определяют молекулярные маркеры тромбообразования. Часть указанных тестов отражают произошедшие события, которые могут требовать применения дополнительных лечебных мероприятий, коррекции терапии основного заболевания, приводить к ухудшению общего прогноза. Например, ряд авторов подчеркивают, что определение уровня Д-димера, растворимых комплексов мономеров фибрина позволяет скорее исключить, чем подтвердить наличие ВТЭО. В связи с этим целесообразнее использовать интегральные методы оценки свертывающей системы, один из которых – тест генерации тромбина [13].

Одним из важных аспектов профилактики тромботических осложнений является оценка эффективности проводимой терапии. Спектр лабораторных тестов, используемых для этого анализа, будет определяться механизмом действия принимаемых препаратов.

При проведении антикоагулянтной терапии у пациентов с заболеваниями системы крови необходимы про-

Таблица 1. Шкала ThroLy для оценки риска развития ВТЭО у пациентов с лимфомами

Клинический признак	Оценка, баллы
Предшествующие ВТЭО/ОИМ/ОНМК	2
Ожирение (ИМТ >30 кг/м ²)	2
Вовлечение в процесс средостения	2
Нейтропения $\leq 1,0 \times 10^9/\text{л}$	1
Анемия $\leq 100 \text{ г/л}$	1
Статус по шкале ECOG 2–4	1
Экстраанодальная локализация процесса	1

ВТЭО – венозные тромбоэмболические осложнения; ОИМ – острый инфаркт миокарда; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ИМТ – индекс массы тела.

верка лекарственного взаимодействия в связи с частым конкурентным метаболизмом применяемых препаратов и коррекция лечения в зависимости от уровня тромбоцитов. Согласно рекомендациям NCCN, при уровне тромбоцитов выше 50×10^9 коррекции дозы антикоагулянтов не требуется, при тромбоцитопении $(25-50) \times 10^9/\text{л}$ необходимо уменьшение суточной дозы антикоагулянта в 2 раза [31]. Отмена антикоагулянтов целесообразна при уровне тромбоцитов менее 25×10^9 [27]. При крайне высоком риске развития ВТЭО возможны заместительное переливание тромбоконцентрата и продолжение необходимой профилактики тромботических осложнений. Авторами подчеркивается, что данные рекомендации требуют персонализированного подхода. Рекомендованного уровня тромбоцитов для отмены антиагрегантной терапии в изученной нами литературе не встретилось. Однако в нашей клинике данную группу препаратов мы наиболее часто отменяем при тромбоцитопении ниже 100×10^9 . Необходимо помнить, что снижение способности тромбоцитов к адгезии необратимо. Восстановление данной функции возможно только после обновления генерации этих клеток, т. е. только через 4–7 дней после отмены антиагрегантных препаратов. Наличие выраженного геморрагического синдрома служит абсолютным противопоказанием к применению антикоагулянтной, антитромботической, антиагрегантной терапии.

Необходимо понимать, что генез тромбоцитопении у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями может быть многофакторным. Наиболее часто в основе лежит миелотоксическое действие проводимого лечения. Однако среди возможных причин часто встречаются угнетение мегакариоцитарного ростка опухолевым клоном, гиперспленизм и развитие тромбоцитопении потребления.

Таблица 2. Тактика временной отмены ривароксабана (перед оперативным лечением)

Характеристика пациента	Период полувыве- дения, ч	Прекращение приема ривароксабана перед вмешательством	
		с низким риском кровотечения	с высоким риском кровотечения
Сохранная функция печени / почек			
Мужчины моложе 60 лет	5–9	20–36 ч	30–54 ч
Женщины (старше 18 лет) и мужчины 60–76 лет	11–13	44–52 ч	66–78 ч
Нарушение функции почек (клиренс креатинина менее 80 мл / мин или нарушение функции печени (Child / Pugh A / B))			
Мужчины моложе 60 лет	7–11	28–44 ч	42–66 ч
Женщины (старше 18 лет) и мужчины 60–76 лет	13–15	52–60 ч	78–90 ч

Важно помнить о возможности возникновения в редких случаях гепарининдуцированной тромбоцитопении, часто являющейся следствием применения нефракционированного гепарина, реже – НМГ. Развитие данного осложнения не свойственно при терапии ривароксабаном [34].

При необходимости временной отмены данного препарата перед предстоящими оперативными вмешательствами, манипуляциями можно руководствоваться данными, представленными в табл. 2 (адаптировано по [35]).

Успех профилактики тромботических осложнений во многом зависит от комплексного подхода к ее проведению. Важно помнить о необходимости обеспечения мышечной активности нижних конечностей, что у больных, длительное время находящихся в положении лежа, достигается эластическим бинтованием, перемежающейся пневмокомпрессией и массажем.

Необходимо отметить, что характер проводимой антикоагулянтной терапии определяется клинической ситуацией. При возникновении острых тромботических эпизодов возможно суточное введение НФГ. Доза гепарина, вводимого в течение 1 ч, корректируется до удлинения активированного тромбопластинового времени (АЧТВ) в 1,5–2,5 раза. При стабилизации состояния возможен переход на НМГ или лечебные дозы пероральных антикоагулянтов. Важно помнить о конкурентном лекарственном взаимодействии химиотерапевтических препаратов с ППОАК. Взаимодействие ППОАК с циклоспорином, такролимусом, тамоксифеном, nilотинибом, сунитинибом и иматинибом повышает плазменную концентрацию ППОАК, а с дексаметазоном, доксорубицином и винбластином – понижает [36, 37].

Профилактика ВТЭО может быть длительной и определяется сохраняющимися факторами риска. Поэтому важно проведение обучающих программ для пациентов, что позволяет обеспечить комплаентность приема препаратов данной группы в течение нескольких месяцев, а иногда даже лет.

Онкологические больные относятся к группе высокого риска развития ВТЭО и нуждаются в адекватной их профилактике. Опираясь на данные многочисленных исследований, согласительные документы специализированных сообществ, таких как NCCN, ASCO и ISTH, ривароксабан и эдоксабан могут рекомендоваться для лечения ВТЭО у пациентов с онкологическими заболеваниями [26–28, 31, 32]. В настоящее время эдоксабан не зарегистрирован в Российской Федерации, поэтому единственным препаратом остается ривароксабан, который представляет собой ППОАК с предсказуемой фармакокинетикой, что позволяет использовать фиксированные дозы препарата. Указанные характеристики определяют простоту его применения при лечении онкоассоциированных ВТЭО, поскольку такая терапия позволяет отказать-

ся от инициального применения парентеральных антикоагулянтов и наблюдения за лабораторными показателями. Применение ППОАК, таких как ривароксабан, эффективность и безопасность которого продемонстрированы в рандомизированных клинических исследованиях и клинической практике у онкологических больных, позволит предоставить удобный режим приема пациентам с онкоассоциированными тромбозами. Особенно это актуально в рамках вторичной профилактики, которую зачастую необходимо проводить длительно. Снижение частоты повторных венозных тромбозов и предотвращение смертельных ТЭЛА расширяют возможности противоопухо-

левого лечения и повышают качество жизни онкологических больных.

Статья подготовлена к публикации при участии фармацевтической компании «Байер». МА-XAR-RU-0112-1

The article was prepared for publication with the participation of the "Bayer" pharmaceutical company. The opinion of the authors may not coincide with the position of the company.

Статья поступила 20.10.19

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bokeria L.A., Zatevahn I.I., Kirienko A.I., Andriyashkin A.V., Andriyashkin V.V., Arutiunov G.P. et al. Russian clinical guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of venous thromboembolic complications. *Flebologiya*. 2015;9(4-2):1-52. [Russian: Бокерия Л.А., Затевахин И.И., Кириенко А.И., Андрияшкин А.В., Андрияшкин В.В., Арутюнов Г.П. и др. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозов и тромбоэмболий (ВТЭО). *Флебология*. 2015;9(4-2):1-52]
2. Heit JA, Spencer FA, White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2016;41(1):3-14. DOI: 10.1007/s11239-015-1311-6
3. Connolly GC, Francis CW. Cancer-associated thrombosis. *Hematology*. 2013;2013(1):684-91. DOI: 10.1182/asheducation-2013.1.684
4. Agnelli G, Verso M. Management of venous thromboembolism in patients with cancer: Management of VTE in cancer patients. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2011;9:316-24. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2011.04346.x
5. Kakkar AK, Levine M, Pinedo HM, Wolff R, Wong J. Venous Thrombosis in Cancer Patients: Insights from the FRONTLINE Survey. *The Oncologist*. 2003;8(4):381-8. DOI: 10.1634/theoncologist.8.4.381
6. Geerts WH, Pineo GF, Heit JA, Bergqvist D, Lassen MR, Colwell CW et al. Prevention of Venous Thromboembolism: The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*. 2004;126(3):338S-400S. DOI: 10.1378/chest.126.3_suppl.338S
7. Deitcher SR. Cancer-Related Deep Venous Thrombosis: Clinical Importance, Treatment Challenges, and Management Strategies. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. 2003;29(3):247-58. DOI: 10.1055/s-2003-40963
8. Trousseau A, Bazire V, Cormack J. Lectures on clinical medicine, delivered at the Hotel-Dieu, Paris. -London: R. Hardwicke; 1867. [Av. at: <http://resource.nlm.nih.gov/0224670>]
9. Lobastov K.V., Dementieva G.I., Laberko L.A. Current Insights on the Etiology and Pathogenesis of Venous Thrombosis: Virchow's Triad Revision. *Flebologiya*. 2019;13(3):227-35. [Russian: Лобастов К.В., Деметиева Г.И., Лаберко Л.А. Современные представления об этиологии и патогенезе венозного тромбоза: переосмысление триады Вирхова. *Флебология*. 2019;13(3):227-35]. DOI: 10.17116/flebo201913031227
10. Geddings JE, Mackman N. Tumor-derived tissue factor-positive microparticles and venous thrombosis in cancer patients. *Blood*. 2013;122(11):1873-80. DOI: 10.1182/blood-2013-04-460139
11. Vorobev A.V., Chabrov A.M., Savchenko A.A., Bulgakova S.V., Makatsaria A.D. Pathogenesis of Trousseau's syndrome. *Obstetrics, gynecology and reproduction*. 2015;9(2):99-109. [Russian: Воробьев А.В., Чабров А.М., Савченко А.А., Булгакова С.В., Макасария А.Д. Вопросы патогенеза синдрома Труссо. *Акушерство, гинекология, репродукция*. 2015;9(2):99-109]. DOI: 10.17749/2070-4968.2015.9.2.099-109
12. Clinical cardio-oncology. Herrmann J, editor -Philadelphia, PA: Elsevier; 2017. - 491 p. ISBN 978-0-323-44227-5
13. Lipets E.N., Ataullakhanov F.I., Panteleev M.A. Integrated laboratory coagulation tests in hypercoagulation diagnosis and thrombosis risk assessment. *Oncohematology*. 2015;10(3):73-91. [Russian: Липец Е.Н., Атауллаханов Ф.И., Пантелеев М.А. Интегральные лабораторные тесты гемостаза в диагностике гиперкоагуляции и оценке риска тромбоза. *Онкогематология*. 2015;10(3):73-91]
14. Agnelli G, Bergqvist D, Cohen AT, Gallus AS, Gent M, on behalf of the PEGASUS investigators. Randomized clinical trial of postoperative fondaparinux versus perioperative dalteparin for prevention of venous thromboembolism in high-risk abdominal surgery. *British Journal of Surgery*. 2005;92(10):1212-20. DOI: 10.1002/bjs.5154
15. Connolly GC, Khorana AA. Emerging risk stratification approaches to cancer-associated thrombosis: risk factors, biomarkers and a risk score. *Thrombosis Research*. 2010;125(Suppl 2):S1-7. DOI: 10.1016/S0049-3848(10)00227-6
16. Lobastov K.V., Barinov V.E., Laberko L.A. Toward the individual approach to the evaluation of risks and prevention of postoperative venous thromboembolism. *Flebologiya*. 2015;8(1):41-50. [Russian: Лобастов К.В., Барин В.Е., Лаберко Л.А. На пути к индивидуальному подходу в оценке риска и профилактике послеоперационных венозных тромбозов и тромбоэмболий. *Флебология*. 2015;8(1):41-50]. DOI: 10.17116/flebo20159141-50
17. Blom JW, Vanderschoot JPM, Oostindier MJ, Osanto S, Van Der Meer FJM, Rosendaal FR. Incidence of venous thrombosis in a large cohort of 66 329 cancer patients: results of a record linkage study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2006;4(3):S29-35. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2006.01804.x
18. Otten H-MMB, Mathijssen J, ten Cate H, Soesan M, Inghels M, Richel DJ et al. Symptomatic Venous Thromboembolism in Cancer Patients Treated With Chemotherapy: An Underestimated Phenomenon. *Archives of Internal Medicine*. 2004;164(2):190-4. DOI: 10.1001/archinte.164.2.190
19. Agnelli G, Verso M. Thromboprophylaxis during chemotherapy in patients with advanced cancer. *Thrombosis Research*. 2010;125(Suppl 2):S17-20. DOI: 10.1016/S0049-3848(10)70007-4
20. Blom JW. Malignancies, Prothrombotic Mutations, and the Risk of Venous Thrombosis. *JAMA*. 2005;293(6):715-22. DOI: 10.1001/jama.293.6.715
21. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e419S-e496S. DOI: 10.1378/chest.11-2301
22. Carrier M, Prandoni P. Controversies in the management of cancer-associated thrombosis. *Expert Review of Hematology*. 2017;10(1):15-22. DOI: 10.1080/17474086.2017.1257935

23. Khorana AA, McCrae KR, Milentijevic D, Fortier J, Nelson WW, La-liberté F et al. Current practice patterns and patient persistence with anticoagulant treatments for cancer-associated thrombosis. Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis. 2017;1(1):14–22. DOI: 10.1002/rth2.12002
24. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M et al. Oral Apixaban for the Treatment of Acute Venous Thromboembolism. New England Journal of Medicine. 2013;369(9):799–808. DOI: 10.1056/NEJMoa1302507
25. Prins MH, Lensing AWA, Brighton TA, Lyons RM, Rehm J, Trajanovic M et al. Oral rivaroxaban versus enoxaparin with vitamin K antagonist for the treatment of symptomatic venous thromboembolism in patients with cancer (EINSTEIN-DVT and EINSTEIN-PE): a pooled subgroup analysis of two randomised controlled trials. The Lancet Haematology. 2014;1(1):e37–46. DOI: 10.1016/S2352-3026(14)70018-3
26. Young AM, Marshall A, Thirlwall J, Chapman O, Lokare A, Hill C et al. Comparison of an Oral Factor Xa Inhibitor With Low Molecular Weight Heparin in Patients With Cancer With Venous Thromboembolism: Results of a Randomized Trial (SELECT-D). Journal of Clinical Oncology. 2018;36(20):2017–23. DOI: 10.1200/JCO.2018.78.8034
27. Key NS, Khorana AA, Kuderer NM, Bohlke K, Lee AYY, Arcelus JJ et al. Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients With Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. Journal of Clinical Oncology. 2019;37:JCO.19.01461. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1200/JCO.19.01461
28. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing G-J, Harjola V-P et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). European Heart Journal. 2019;ehz405. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz405
29. Mueck W, Stampfuss J, Kubitz D, Becka M. Clinical Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Profile of Rivaroxaban. Clinical Pharmacokinetics. 2014;53(1):1–16. DOI: 10.1007/s40262-013-0100-7
30. Schulman S, Goldhaber SZ, Kearon C, Kakkar AK, Schellong S, Eriksson H et al. Treatment with dabigatran or warfarin in patients with venous thromboembolism and cancer. Thrombosis and Haemostasis. 2015;114(07):150–7. DOI: 10.1160/TH14-11-0977
31. Streiff MB, Holmstrom B, Angelini D, Ashrani A, Bockenstedt PL, Chesney C et al. NCCN Guidelines Insights: Cancer-Associated Venous Thromboembolic Disease, Version 2.2018. Journal of the National Comprehensive Cancer Network. 2018;16(11):1289–303. DOI: 10.6004/jnccn.2018.0084
32. Khorana AA, Noble S, Lee AYY, Soff G, Meyer G, O'Connell C et al. Role of direct oral anticoagulants in the treatment of cancer-associated venous thromboembolism: guidance from the SSC of the ISTH. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2018;16(9):1891–4. DOI: 10.1111/jth.14219
33. Antic D, Milic N, Nikolovski S, Todorovic M, Bila J, Djurdjevic P et al. Development and validation of multivariable predictive model for thromboembolic events in lymphoma patients: Multivariable Predictive Model. American Journal of Hematology. 2016;91(10):1014–9. DOI: 10.1002/ajh.24466
34. Abdurakhmanov D.T., Abuzarova G.R., Ageeva T.A., Alekseev S.M., Al-Radi L.S., Aslanidi I.P. et al. Russian clinical guidelines for the diagnosis and treatment of lymphoproliferative diseases. -M.: The Russian professional society of Oncology & Hematology unit;2018. - 356 p. [Russian: Абдурахманов Д.Т., Абузарова Г.Р., Агеева Т.А., Алексеев С.М., Аль-Ради Л.С., Асланиди И.П. и др. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний. – М.:Российское профессиональное общество гематологов, 2018. – 356с]. ISBN 978-5-4465-1990-3
35. 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
36. Lee AYY, Peterson EA. Treatment of cancer-associated thrombosis. Blood. 2013;122(14):2310–7. DOI: 10.1182/blood-2013-04-460162
37. Carrier M, Blais N, Crowther M, Kavan P, Le Gal G, Moodley O et al. Treatment algorithm in cancer-associated thrombosis: Canadian expert consensus. Current Oncology. 2018;25(5):329–37. DOI: 10.3747/co.25.4266

Иванов С. И.¹, Алёхин М. Н.^{1,2}

¹ ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ, Москва, Россия

² ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» УД Президента РФ, Москва, Россия

НЕИНВАЗИВНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ РАБОТЫ МИОКАРДА В ОЦЕНКЕ СИСТОЛИЧЕСКОЙ ФУНКЦИИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

Обзор литературы посвящен новому способу неинвазивной комплексной оценки систолической функции левого желудочка (ЛЖ) с помощью эхокардиографической технологии расчета показателей работы миокарда методом построения кривых давление–деформация. В связи с тем что новый метод учитывает влияние постнагрузки на сократительную функцию миокарда, представлены данные, показывающие превосходство оценки работы миокарда ЛЖ над speckle-tracking эхокардиографией и другими методиками в диагностике некоторых заболеваний. В обзоре приводятся описание метода, преимущества и ограничения его использования. Анализируются результаты основных исследований, посвященных оценке показателей работы миокарда ЛЖ. Обсуждаются перспективы внедрения и практического применения нового метода в диагностике сердечно-сосудистых заболеваний и стратификации риска для различных групп пациентов.

Ключевые слова Работа миокарда; кривая давление–деформация; speckle-tracking; левый желудочек

Для цитирования Ivanov S.I., Alekhin M.N. Myocardial Work in Assessment of Left Ventricular Systolic Function. *Kardiologiia*. 2020;60(3):80–88. [Russian: Иванов С.И., Алёхин М.Н. Неинвазивные показатели работы миокарда в оценке систолической функции левого желудочка. *Кардиология*. 2020;60(3):80–88.]

Автор для переписки Иванов Сергей Игоревич. E-mail: 1539ivanov@mail.ru

Оценка систолической функции сердца является важной задачей кардиологии. Последние десятилетия интенсивно развивается и внедряется в клиническую практику speckle-tracking эхокардиография – ЭхоКГ, позволяющая количественно оценить не только глобальную функцию, но и функцию каждого сегмента миокарда левого желудочка (ЛЖ). Количественной мерой сократимости сердечной мышцы при этом служит деформация [1]. Метод основан на анализе пространственного смещения (отслеживания) однородных акустических маркеров (так называемых спеклов, или пятен), генерируемых взаимодействием между ультразвуком и волокнами миокарда, в двухмерном серошкальном изображении во время сердечного цикла. Таким образом можно вычислить смещение (displacement), скорость смещения (velocity), деформацию (strain), а также скорость деформации (strain rate) миокарда [2]. Помимо показателей продольной, циркулярной и радиальной деформации, speckle-tracking ЭхоКГ позволяет оценить также параметры вращения и скручивания ЛЖ, которые до внедрения этой методики анализировались с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) [1, 2]. В многочисленных исследованиях подтверждается важнейшее значение speckle-tracking ЭхоКГ в диагностике и стратификации риска различных сердечно-сосудистых заболеваний. Согласно рекомендациям Американского общества ЭхоКГ и Европейского общества сердечно-сосудистой визуализации, показатель глобальной продольной систолической деформации (ГПДСД) ЛЖ является одобренным, чувствительным и воспроизводимым в оценке систолической функции миокарда ЛЖ [3]. Установлено, что снижение этого па-

раметра позволяет прогнозировать неблагоприятные события у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) (повышенная смертность от всех причин) с большей точностью, чем фракция выброса (ФВ) ЛЖ [4, 5]. Однако столь многообещающая и перспективная технология имеет и ограничения, одним из которых является зависимость speckle-tracking ЭхоКГ от постнагрузки сердца на момент исследования. При увеличении постнагрузки сниженные параметры деформации не отражают истинной сократительной функции миокарда [6]. Для преодоления этого ограничения в настоящее время разработана новая неинвазивная технология, дополняющая и развивающая speckle-tracking ЭхоКГ, позволяющая учесть влияние давления в ЛЖ при оценке сердечной деятельности – методика расчета показателей работы миокарда ЛЖ с помощью построения кривых давление–деформация [7].

Цель обзора: анализ современных данных о возможностях оценки эхокардиографических показателей работы миокарда ЛЖ с помощью методики построения кривых давление–деформация.

Кривые давление–деформация и работа миокарда

В исследованиях внутрисердечной гемодинамики у животных установлено, что кривая, полученная при нанесении на график в прямоугольной системе координат изменений давления в желудочке и его объема, представлена в виде замкнутой петли. Площадь этой петли характеризует потребление миокардом кислорода и работу, совершаемую ЛЖ, по изгнанию крови во время систо-

лы [8–10]. Это основывается на том, что работа сердца включает работу по перемещению определенного объема крови (V) против сопротивления, создаваемого за счет давления (P), и работу по сообщению ускорения этому объему крови. В здоровом сердце в покое на долю последней приходится лишь около 1% общей работы, однако при увеличении ударного объема, сопровождающемся ускорением кровотока, или при снижении эластичности аорты в пожилом возрасте эта доля может значительно возрасти. Поскольку работа сердца в целом во время систолы определяется главным образом величиной ударного объема и давления в аорте, то работу ЛЖ упрощенно можно рассчитать по формуле:

$$A = 133 \times P \times V,$$

где A – работа ЛЖ в Дж ($\text{Дж} = \text{Н} \times \text{м}$), P – среднее систолическое давление в аорте в мм рт. ст. (1 мм рт. ст. соответствует 133 Н/м^2 , или 133 Па), V – ударный объем в м^3 [11]. Для здорового человека работа ЛЖ за один сердечный цикл в среднем составляет $133 \times 100 \text{ мм рт. ст.} \times 0,00007 \text{ м}^3 = 0,931 \text{ Дж}$.

Так как объем желудочка зависит от его размеров, регионарную работу для сегмента ЛЖ также было предложено оценивать как площадь петли давление–изменение длины [12, 13] и впоследствии аналогично как площадь петли давление–деформация (pressure–strain loop) [14, 15].

Оценивать работу сердца с помощью диаграмм изменения объема полости желудочка и давления в ней в свое время было предложено и отечественными учеными [16]. Были представлены исследования по изучению зависимости площади участка эпикарда и внутрижелудочкового давления у собак, а также работы по оценке гемодинамики у кардиохирургических больных с помощью диаграмм, построенных с использованием деформации миокарда и внутрижелудочкового интраоперационного давления [17].

Инвазивное измерение давления в ЛЖ, сопряженное с определенными рисками для пациента, резко ограничивает клиническое использование оценки работы миокарда. Поэтому долгое время она вызывала чисто теоретический интерес, пока в 2012 г. К. Russell и соавт. не представили результаты своего исследования [7]. Для группы анестезированных собак были построены две серии кривых. Первая серия отражала связь давления, измеренного инвазивно микроманометрами в восходящей аорте, полостях левого предсердия и ЛЖ, и регионарной продольной деформации, определенной методикой speckle-tracking. Вторая серия отражала связь аналогичного давления и деформации, полученной с помощью сономикрометрии (вживленных в эндокард пьезоэлектрических кристаллов). Авторы отметили сильную корреляцию ($r=0,96$) между показателями площади петель кривых и их явное визуальное соответствие.

В этой же работе для группы пациентов с ХСН II–IV функционального класса (ФК) по классификации

NYHA сравнивались две серии кривых. Первая серия кривых отражала связь давления в ЛЖ, измеренного инвазивно микроманометрами, и локальной продольной деформации ЛЖ, измеренной методом speckle-tracking ЭхоКГ. Вторая серия отображала связь артериального давления (АД), полученного неинвазивно, и speckle-tracking деформации. Предварительно была создана общая эмпирическая эталонная кривая, полученная путем объединения, растяжения или сжатия вдоль оси времени всех кривых, построенных с помощью измеренного инвазивно давления. На основе этой эталонной кривой строились отдельные кривые для каждого пациента в соответствии с продолжительностью фаз изоволюмического сокращения, периода изгнания и изоволюмического расслабления, определяемых по времени открытия и закрытия митрального и аортального клапанов. Для масштабирования амплитуды волны каждой кривой использовали АД, измеренное сфигмоманометром в плечевой артерии. В этой группе между двумя сериями кривых авторами была выявлена сильная корреляция ($r=0,99$) показателей работы миокарда и хорошее подобие кривых. Кроме того, К. Russell и соавт. продемонстрировали достоверную связь ($r=0,81$) площади петли давление–деформация с метаболизмом сердечной мышцы, оцененным с помощью позитронно-электронной томографии с использованием фтордезоксиглюкозы [7].

В другом исследовании этих же авторов (2013) были предложены основные понятия нового способа оценки работы миокарда ЛЖ. Прежде всего это «положительная» работа, совершаемая при укорочении сегмента миокарда ЛЖ в продольном направлении в систолу. «Отрицательная», или потерянная, работа (wasted work) представляет собой работу по удлинению сегмента в продольном направлении в систолу, т. е. выполненная миокардом ЛЖ работа, потраченная при сокращении сердца не на изгнание крови из полости. Коэффициент потерянной работы – отношение отрицательной работы к положительной – показатель, характеризующий энергетические потери ЛЖ [18]. Было доказано, что с помощью нового метода можно неинвазивно оценивать энергетические потери при диссинхронии. У собак коэффициент потерянной работы, полученный с помощью рассчитанного давления и speckle-tracking деформации, сильно коррелировал с инвазивным коэффициентом, полученным с использованием микроманометра и сономикрометрии ($r=0,94$). У пациентов неинвазивный коэффициент потерянной работы практически совпадал с коэффициентом, установленным с помощью деформации и микроманометра в ЛЖ ($r=0,96$). Было выявлено статистически достоверное снижение коэффициента глобальной потерянной работы ($0,36 \pm 0,16$ до $0,17 \pm 0,07$; $p < 0,001$) в ответ на применение ресинхронизирующей терапии (РТ) у пациентов с ХСН и блокадой левой ножки пучка Гиса (БЛНПГ).

Таким образом, был разработан новый неинвазивный метод анализа показателей работы миокарда ЛЖ, основанный на speckle-tracking ЭхоКГ и общепринятом измерении АД в плечевой артерии, не уступающий инвазивным способам оценки в достоверности и надежности полученных данных. Впоследствии для упрощения и стандартизации процедуры построения кривой на основе измерения давления в плечевой артерии была разработана специальная компьютерная программа для ультразвукового оборудования, обеспечивающая количественную оценку показателей работы миокарда в соответствии с новой методикой при ЭхоКГ [19]. Приводим описание этой методики непосредственно для конкретной программы.

Методика оценки работы миокарда ЛЖ

Важным элементом новой методики является корректное определение моментов открытия и закрытия митрального и аортального клапанов, которые могут быть определены как с помощью двухмерной ЭхоКГ из верхушечной позиции по длинной оси ЛЖ, так и с помощью импульсно-волновой доплерографии. Это необходимо для построения кривой давление–деформация в зависимости от продолжительности фаз изоволюмического сокращения, изгнания и изоволюмического расслабления. В целях расчета показателей работы миокарда необходимо оценить глобальную продольную систолическую деформацию с помощью методики speckle-tracking ЭхоКГ. Для этого получают серию срезов изображения минимум одного сердечного цикла из верхушечного доступа в позициях по длинной оси ЛЖ, четырех- и двухкамерной, с частотой 50–80 кадров в секунду и оптимальной визуализацией сегментов ЛЖ. Трассировкой определяют границу эндокарда, корректируют показатели толщины стенок ЛЖ. После этого программа выполняет автоматическую компьютерную обработку данных с расчетом показателей деформации миокарда [1]. Одновременно с выполнением ЭхоКГ производят измерение АД сфигмоманометром в плечевой артерии. Затем на основе полученных данных деформации, значений АД и установленных моментов открытия и закрытия митрального и аортального клапанов путем построения кривой давление–деформация в виде петли рассчитываются следующие показатели работы миокарда ЛЖ:

1. Индекс глобальной работы (GWI, global work index) – вся работа, совершаемая ЛЖ за период времени от закрытия до открытия митрального клапана, определяемая как площадь петли давление–деформация (мм рт.ст.%).
2. Глобальная конструктивная работа (GCW, global constructive work) – выполненная миокардом ЛЖ работа, способствующая изгнанию крови во время систолы (мм рт.ст.%). Конструктивная работа отражает укорочение

кардиомиоцитов во время систолы и их удлинение в фазу изоволюмического расслабления.

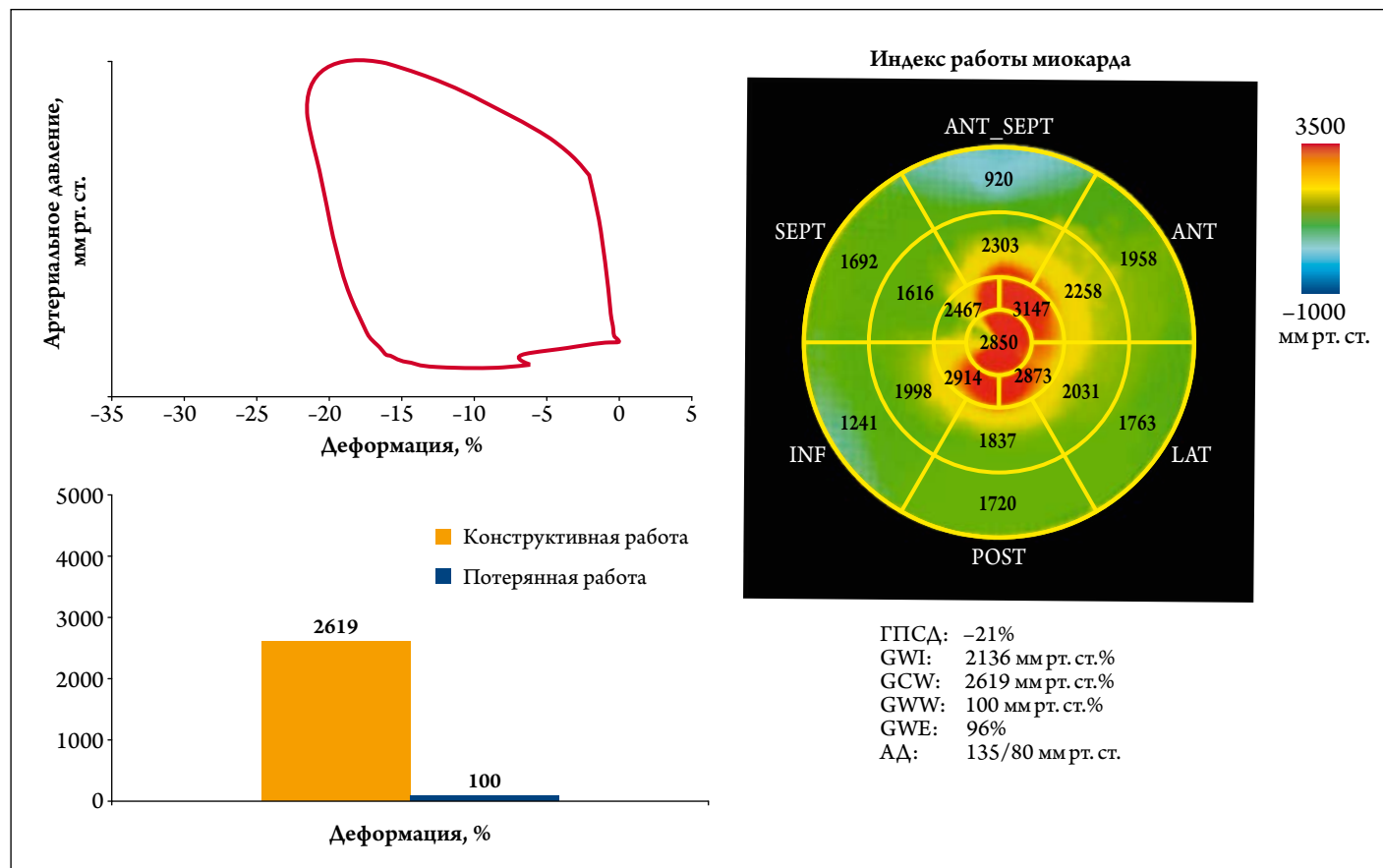
3. Глобальная потерянная работа (GWW, global wasted work) – выполненная миокардом работа, которая не способствует изгнанию крови из полости ЛЖ (мм рт.ст.%). Отражает удлинение кардиомиоцитов во время систолы и их укорочение в фазу изоволюмического расслабления.
4. Эффективность глобальной работы (GWE, global work efficiency) – отношение конструктивной работы к сумме конструктивной и потерянной работ ($GCW / [GCW + GWW]$) (%) [6].

Помимо значений показателей глобальной работы также отображаются значения индекса работы миокарда для каждого из 17 сегментов ЛЖ в виде диаграммы «бычий глаз», соотношение конструктивной и потерянной работ в виде гистограммы и кривая давление–деформация отдельно для каждого сегмента (рис. 1).

На рис. 2 представлена кривая, демонстрирующая нормальное отношение между давлением в ЛЖ и глобальной продольной систолической деформацией во время сердечного цикла. С закрытием митрального клапана в течение изоволюмического сокращения (А) происходит резкое увеличение давления в камере при минимальных изменениях деформации. Как только открывается аортальный клапан с началом периода изгнания крови (Б), деформация значительно увеличивается (становясь более отрицательной), давление продолжает постепенно расти, затем достигает максимальных значений и в фазу медленного изгнания начинает снижаться. Аортальный клапан закрывается, наступает фаза изоволюмического расслабления (В) – давление в ЛЖ быстро снижается, деформация, достигнув максимума, практически остается неизменной. Когда давление в желудочке становится меньше, чем в предсердии, митральный клапан открывается, кровь устремляется в желудочек (Г) сначала в фазу раннего наполнения, затем после диастазиса под действием сокращения предсердия давление немного возрастает, в то время как деформация возвращается к исходному значению [6].

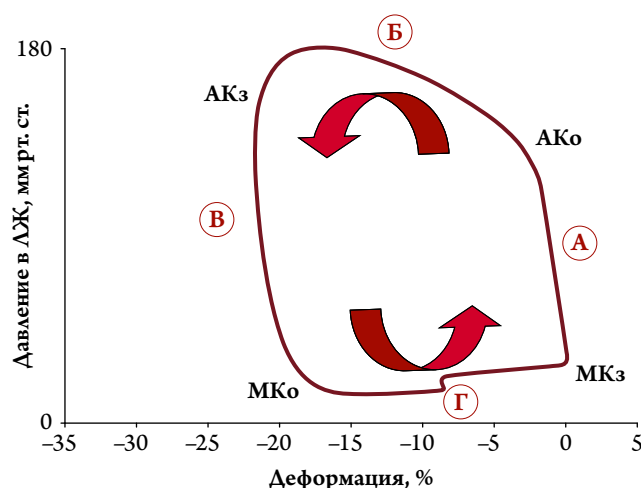
Основные ограничения новой методики те же, что и для speckle-tracking ЭхоКГ – необходима качественная визуализация ЛЖ для правильной оценки эндокардиальной границы, оценка деформации невозможна у пациентов с неправильным ритмом [1–3]. Измеряемое тонометром АД может существенно различаться между разными участками артериального русла, например, у пациентов с выраженным атеросклерозом разница значений давления, полученных в левой и правой плечевых артериях, может составлять 20 мм рт.ст. и более. В некоторых ситуациях, таких как наличие аортального стеноза, давление, измеренное в плечевой артерии, не отражает величину давления в ЛЖ.

Рисунок 1. Основные показатели работы миокарда ЛЖ



ЛЖ – левый желудочек, ГПСД – глобальная продольная систолическая деформация, GWI – индекс глобальной работы, GCW – глобальная конструктивная работа, GWW – глобальная потерянная работа, GWE – эффективность глобальной работы, АД – артериальное давление.

Рисунок 2. Схема кривой «давление–деформация», отражающей связь внутрижелудочкового давления и продольной деформации в зависимости от продолжительности фаз сердечного цикла в норме



МКз – закрытие митрального клапана, АКо – открытие аортального клапана, АКз – закрытие аортального клапана, МКо – открытие митрального клапана. А – фаза изоволюмического сокращения, Б – период изгнания, В – фаза изоволюмического расслабления, Г – период наполнения.

Оценка показателей работы миокарда ЛЖ у здоровых лиц

В 2018 г. закончилось большое проспективное исследование NORRE, проводившееся в 22 лабораториях, аккредитованных Европейским обществом сердечно-сосудистой визуализации, которое позволило установить нормальные значения показателей, получаемых с помощью новых, широко внедряемых в клиническую практику методик, таких как тканевая доплерография, speckle-tracking и 3D-ЭхоКГ [20]. В рамках этого исследования R. Mangano и соавт. (2019) установили пределы нормальных значений для показателей работы миокарда ЛЖ у здоровых лиц [21]. Были обследованы 226 человек, из них 85 мужчин, средний возраст 45 ± 13 лет. Минимальные значения индекса глобальной работы составили у мужчин 1270 мм рт. ст. %, у женщин 1310 мм рт. ст. %, глобальной конструктивной работы – 1650 и 1544 мм рт. ст. % и эффективности глобальной работы – 90% и 91% соответственно. Максимальные значения глобальной потерянной работы составили у мужчин 238 мм рт. ст. %, у женщин 239 мм рт. ст. %. Кроме того, были выявлены статистически значимые половые различия показателей эффективности работы (выше у женщин) и потерянной работы (выше у мужчин). Ин-

декс глобальной работы и конструктивная работа достоверно увеличивались с возрастом у женщин. Несмотря на эти отдельные закономерности, R. Mangano и соавт. пришли к заключению об отсутствии выраженной зависимости показателей работы миокарда от возраста и пола, при этом подчеркивая явную связь индекса глобальной работы и глобальной конструктивной работы с систолическим АД. Была также выявлена сильная корреляция полученных параметров с традиционными двухмерными показателями систолической функции и деформации миокарда ЛЖ: ФВ, индексом Теи, показателями глобальной продольной, циркулярной и радиальной деформации [22]. Авторы продемонстрировали хорошую межисследовательскую и внутрисследовательскую воспроизводимость показателей новой методики, отметив тем самым многообещающие возможности ее применения в клинической практике.

Оценка показателей работы миокарда ЛЖ в различных клинических ситуациях

В настоящее время наиболее очевидной зоной применения нового способа оценки работы миокарда ЛЖ представляется использование его у больных, которым показано проведение РТ, так как данная перспективная область наиболее хорошо изучена и представлена целым рядом работ. К. Russell и соавт. (2013) предложили оценивать положительное влияние РТ на сократимость миокарда у пациентов с ХСН и БЛНПГ с помощью коэффициента потерянной работы, отражающего эффективность глобальной работы ЛЖ в современной версии методики [18]. J. Vecera и соавт. (2016) предположили, что рассчитанное значение потерянной работы миокарда сокращающегося асинхронно желудочка можно использовать в качестве потенциального предиктора достижения предполагаемого эффекта от РТ для конкретного пациента [23]. Положительным ответом на РТ считается снижение конечного систолического объема (КСО) $\geq 15\%$ от исходного, что наблюдалось у 15 (71%) участников исследования, удовлетворяющих критериям отбора согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (ХСН II–IV ФК по NYHA со сниженной ФВ $\leq 35\%$, длительность комплекса QRS > 130 мс). У пациентов с положительным ответом на РТ отношение потерянной работы достоверно снизилось с $117 \pm 102\%$ до $14 \pm 12\%$ ($p < 0,01$) для перегородочных сегментов, чего не наблюдалось для латеральной стенки. Показатель глобальной потерянной работы также статистически значимо снизился с $39 \pm 21\%$ до $17 \pm 7\%$ ($p < 0,01$). Используя многофакторный дисперсионный анализ, авторы установили, что только потерянная работа перегородочных сегментов в сочетании с индексом локальной сократимости были предикторами снижения КСО – более высокий

уровень потерянной работы с сохраненной регионарной функцией ЛЖ ассоциировались с более вероятным ответом на РТ. Выбор этих двух показателей авторы объяснили смешанной этиологией потери энергии при асинхронном сокращении желудочка – это ишемическая болезнь сердца (ИБС) как причина систолического растяжения сегментов с трансмуральными рубцами миокарда и нарушение проводимости сердца.

Е. Galli и соавт. в серии работ продемонстрировали аналогичные результаты по прогностической ценности показателей работы миокарда у пациентов с диссинхронией [24–26]. В одном из исследований (2018) у 63 (65%) пациентов, которым провели РТ, достоверными предикторами положительного ответа были конструктивная работа > 1057 мм рт. ст.% (отношение шансов – ОШ 9,49; $p = 0,002$), потерянной работы > 384 мм рт. ст.% (ОШ 16,24; $p < 0,006$), а также показатели septal flash (ОШ 2,78; $p = 0,001$) [24]. Комбинация конструктивной работы > 1057 мм рт. ст.% и потерянной работы > 384 мм рт. ст.% показала высокую специфичность (100%), прогностическую ценность положительного результата (100%), но низкую чувствительность (22%), прогностическую ценность отрицательного результата (41%) и точность (49%) для оценки ответа на РТ.

В другом исследовании этих же авторов (2018) было доказано, что только глобальная конструктивная работа > 1057 мм рт. ст.% (ОШ 14,69; $p = 0,005$) и septal flash (ОШ 8,05; $p = 0,004$) прогнозировали результат РТ [25]. Наряду с этим глобальная конструктивная работа коррелировала с ремоделированием миокарда, индуцированным РТ ($p < 0,0001$). Авторами был сделан вывод, что пациенты с более высокой конструктивной работой чаще показывают ожидаемый ответ на РТ – значение глобальной конструктивной работы < 1057 мм рт. ст.% служило индикатором неблагоприятного ответа в 85% случаев с прогностической ценностью положительного результата 88%. В исследовании Е. Galli и соавт. (2019) по результатам наблюдения в течение 4 лет за 166 пациентами, которым была выполнена имплантация бивентрикулярных кардиостимуляторов, была оценена роль конструктивной работы в прогнозировании неблагоприятного исхода при ХСН [26]. Конструктивная работа ≤ 888 мм рт. ст.% была единственным независимым предиктором сердечно-сосудистой смертности (относительный риск – ОР 4,23 при 95% доверительном интервале – ДИ от 1,08 до 16,5; $p = 0,03$).

У пациентов с диссинхронией была доказана прогностическая роль и другого показателя работы миокарда ЛЖ, а именно эффективности глобальной работы. В исследовании Р. van der Bijl и соавт. (2019) изначально менее эффективная работа ЛЖ (GWE $< 75\%$) перед выполнением РТ независимо ассоциировалась со сниженным

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



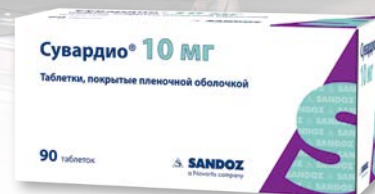
Контроль уровня холестерина, сопоставимый с оригинальным розувастатином¹



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



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



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

1. Александров М. В. и др. Фармакоэкономический анализ использования статинов на раннем этапе реабилитации пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда // Лечебное дело, — 2018, — С. 82–89.

2. Mach, François, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Atherosclerosis (2019).

3. Ellis JJ et al. Suboptimal statin adherence in primary and secondary prevention populations. J Gen Med. 2004 Jun 9(6):638–645.

4. Согласно данным базы ООО «АйКьюМед Соплюс» «Розинский аудит ГПС и БАД в РФ»: средняя розничная цена на национальном уровне в сентябре 2019 г. для лекарственного препарата Сувардио® таблетки, покрытые пленочной оболочкой 10 мг № 28 ЗАО «Сандоз» составляет 481,24 руб., для лекарственного препарата Сувардио® таблетки, покрытые пленочной оболочкой 10 мг № 90 ЗАО «Сандоз» составляет 970,48 руб., для лекарственного препарата Сувардио® таблетки, покрытые пленочной оболочкой 20 мг № 28 ЗАО «Сандоз» составляет 604,20 руб., для лекарственного препарата Роксерв® таблетки, покрытые пленочной оболочкой 10 мг № 30 ООО «КРКА-РВ» составляет 1296,60 руб., для лекарственного препарата Роксерв® таблетки, покрытые пленочной оболочкой 20 мг № 30 ООО «КРКА-РВ» составляет 884,71 руб.

RU1912779183

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

Материал предназначен для медицинских (фармацевтических) работников.
GO FOR GOAL cholesterol control for life = ДВИЖЕНИЕ К ЦЕЛИ. Контроль холестерина в течение жизни.
Реклама.

риском смерти от всех причин (ОР 0,48 при 95% ДИ от 0,25 до 0,92; $p=0,027$) [27]. Таким образом, было доказано, что РТ показывает лучший результат в долгосрочной перспективе, если значительно повышает эффективность работы миокарда.

Оценка показателей работы миокарда ЛЖ проводилась и при других заболеваниях сердечно-сосудистой системы. J. Chan и соавт. (2019) оценивали их у здоровых лиц, у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и у пациентов с дилатационной кардиомиопатией (ДКМП) [6]. У пациентов с АГ 2–3-й степени индекс глобальной работы и глобальная конструктивная работа были достоверно выше (2590 ± 435 и 3057 ± 403 мм рт. ст.% соответственно; $p<0,05$), в то время как у больных с АГ 1-й степени эти показатели имели тенденцию к росту, но не достигли статистически значимой разницы (2052 ± 374 и 2361 ± 377 мм рт. ст.% соответственно) при сравнении с контрольной группой (1900 ± 165 и 2184 ± 192 мм рт. ст.% соответственно), несмотря на нормальные значения глобальной продольной деформации у всех пациентов с АГ. Рост индекса глобальной работы авторы объяснили компенсаторным механизмом сохранения адекватной сократимости ЛЖ при возросшей постнагрузке. При этом из-за пропорционального увеличения значений глобальных конструктивной и потерянной работ эффективность глобальной работы у больных с АГ осталась неизменной.

У пациентов с ДКМП неишемического генеза было выявлено статистически значимое снижение индекса глобальной работы и глобальной конструктивной работы до 1078 ± 506 ($p<0,001$) и 1460 ± 550 мм рт. ст.% ($p<0,05$) соответственно. У пациентов с ишемической кардиомиопатией – до 916 ± 452 ($p<0,001$) и 1145 ± 587 мм рт. ст.% ($p<0,05$) соответственно. Кроме того, у всех пациентов с ДКМП неишемического и ишемического генеза была статистически значимо снижена эффективность глобальной работы – $83,2\pm9,0\%$ и $83,2\pm11,3\%$ ($p<0,05$) соответственно при сравнении с результатами у здоровых лиц ($95,9\pm1,6\%$).

У больных с гипертрофической кардиомиопатией (ГКМП) изменения глобальной конструктивной работы могут отражать склерозирование и метаболические нарушения миокарда, выступая в качестве чувствительного маркера фиброза ЛЖ. К такому выводу пришли E. Galli и соавт. (2019) при анализе показателей работы миокарда и их связи с развитием фиброза миокарда ЛЖ, наличие которого подтверждали с помощью МРТ с контрастированием гадолинием [28]. У пациентов с необструктивной ГКМП глобальная конструктивная работа была достоверно снижена по сравнению с таковой у здоровых лиц (1599 ± 423 мм рт. ст.% против 2248 ± 249 мм рт. ст.%; $p<0,0001$), в то время как глобальная потерянная ра-

бота и ФВ ЛЖ статистически значимо не различались (141 ± 125 мм рт. ст.% против 101 ± 88 мм рт. ст.%, $p=0,18$ и 63 ± 13 мм рт. ст.% против 66 ± 4 мм рт. ст.%, $p=0,17$ соответственно). У этих больных глобальная конструктивная работа была единственным предиктором фиброза миокарда ЛЖ (ОР 1,01 при 95% ДИ от 0,99 до 1,08; $p=0,04$), ее предельное значение 1623 мм рт. ст.% определяло фиброз с высокой чувствительностью 82% и специфичностью 67% (площадь под кривой AUC 0,80 при 95% ДИ от 0,66 до 0,93; $p<0,0001$). Кроме того, была выявлена корреляция глобальной конструктивной работы с максимальным потреблением кислорода, полученным при кардиопульмональном нагрузочном тестировании пациентов ($\beta=0,65$, $p=0,007$), свидетельствующая о том, что этот показатель может дать косвенную оценку функциональных возможностей у данных пациентов.

В недавнем исследовании M. El Mahdiui и соавт. (2019) оценивали эффективность глобальной работы у здоровых лиц, у пациентов, перенесших инфаркт миокарда, без сердечной недостаточности и у пациентов с ХСН со сниженной ФВ [29]. Было выявлено, что у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом и у пациентов с ХСН эффективность глобальной работы была достоверно снижена (93 и 69% соответственно; $p<0,001$) при сравнении с эффективностью у здоровых лиц (96%). Таким образом, авторы представили нормальные значения эффективности глобальной работы и показали ее явную связь с систолической функцией ЛЖ.

Интересные результаты были обнаружены также в работах по оценке показателей работы миокарда ЛЖ при ИБС. E. Вое и соавт. (2015) продемонстрировали возможность выявления пациентов с острой окклюзией коронарных артерий (КА) с помощью индекса регионарной работы миокарда при остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST (ОКСбпST) [30]. В исследование были включены 126 пациентов перед коронарографией – у 27 (21%, средний возраст 59 ± 8 лет, 93% мужчины) была выявлена острая окклюзия, у 99 (средний возраст 58 ± 9 лет, 71% мужчины) – неизменные или незначительно стенозированные КА. Эмпирически были установлены предельные значения сегментарной систолической дисфункции – ≤ 1700 мм рт. ст.% для индекса работы миокарда и $\geq -14\%$ для деформации. При оценке индекса регионарной работы наличие ≥ 4 соседних дисфункциональных сегментов миокарда достоверно лучше прогнозировало окклюзию, чем ГПСД в сочетании с ФВ ($p<0,05$). Кроме того, индекс регионарной работы миокарда обладал большей чувствительностью (81% против 78%) и специфичностью (82% против 65%) по сравнению с регионарной продольной деформацией. Таким образом, авторами было продемонстрировано преимущество показателей работы миокарда ЛЖ перед другими

параметрами в выявлении пациентов с острой окклюзией КА и предложено использовать новую методику в повседневной практике для своевременного необходимого оперативного лечения у пациентов с ОКСбпСТ.

Схожие результаты получены при исследовании пациентов со стабильной ИБС. N.F. Edwards и соавт. (2019) обследовали 115 пациентов с нормальной ФВ $\geq 55\%$ без нарушений локальной сократимости в покое, отобранных для проведения коронарографии [31]. Пациенты с гемодинамически значимым стенозом КА по результатам процедуры имели достоверно сниженные показатели работы миокарда ($p < 0,001$), пациенты с многососудистым поражением – достоверно низкую ГПСД ($p < 0,001$) в отличие от пациентов с поражением одной артерии ($p = 0,47$). Статистический анализ показал, что индекс глобальной работы являлся наиболее важным предиктором наличия гемодинамически значимых стенозов ($AUC = 0,786$), превосходил показатель глобальной продольной деформации ($AUC = 0,693$). Его предельное значение для выявления пациентов с поражением коронарного русла составило 1810 мм рт.ст.% с чувствительностью 92% и специфичностью 51%. Из полученных результатов следует, что методика построения кривых давление–деформация является потенциальным способом выявления пациентов с ИБС на ранних стадиях, нуждающихся в коронарном вмешательстве, для предотвращения острых сердечно-сосудистых осложнений.

Заключение

«Учет функции миокарда при клинико-физиологической оценке динамики насосной функции сердца – задача не новая. Многочисленные попытки решить ее, не прибегая к прямым методам исследования сокращения сердца при помощи гемодинамических индексов, вторичных по отношению к сократительной функции,

являлись, по сути, иллюзией успешного решения проблемы» [32]. Со времени написания этой фразы прошло 30 лет, однако актуальность для клинической медицины развития новых неинвазивных методов оценки систолической функции левого желудочка сохраняется. Показатели работы миокарда ЛЖ, полученные с помощью новой методики построения кривых давление–деформация, являются важными и весьма многообещающими инструментами для оценки функции левого желудочка. В частности, индекс глобальной работы и глобальная конструктивная работа помимо фракции выброса и глобальной продольной деформации могут предоставить дополнительную информацию о систолической функции левого желудочка. Отражающие «положительную» работу миокарда глобальная конструктивная работа и энергетические потери, глобальная потерянная работа могут выступать в качестве предикторов достижения положительного эффекта от ресинхронизирующей терапии у пациентов с диссинхронией, могут быть полезны при исследовании пациентов с гипертонической болезнью и на ранних стадиях развития сердечной недостаточности. Представлены исследования, которые показывают, что оценка показателей работы миокарда левого желудочка потенциально превосходит speckle-tracking эхокардиографию в выявлении пациентов с гемодинамически значимыми стенозами коронарных артерий при стабильной ишемической болезни сердца и подозрении на острый коронарный синдром без подъема сегмента ST. Очевидно, что данная перспективная методика требует дальнейших исследований ее клинического и прогностического значения.

Конфликт интересов авторами не заявлен.

Статья поступила 25.10.19.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Alekhin M.N. Ultrasound methods for assessment of myocardial deformation and their clinical significance. -M.: Vidar-M;2012. - 88 p. [Russian: Алехин М.Н. Ультразвуковые методы оценки деформации миокарда и их клиническое значение. - М.: Видар-М, 2012. -88с]. ISBN 978-5-88429-164-5
2. Mondillo S, Galderisi M, Mele D, Cameli M, Lomoriello VS, Zacà V et al. Speckle-tracking echocardiography: a new technique for assessing myocardial function. Journal of Ultrasound in Medicine: Official Journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine. 2011;30(1):71–83. DOI: 10.7863/jum.2011.30.1.71
3. 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
4. Stanton T, Leano R, Marwick TH. Prediction of all-cause mortality from global longitudinal speckle strain: comparison with ejection fraction and wall motion scoring. Circulation. Cardiovascular Imaging. 2009;2(5):356–64. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.109.862334
5. Mignot A, Donal E, Zaroui A, Reant P, Salem A, Hamon C et al. Global Longitudinal Strain as a Major Predictor of Cardiac Events in Patients with Depressed Left Ventricular Function: A Multi-center Study. Journal of the American Society of Echocardiography. 2010;23(10):1019–24. DOI: 10.1016/j.echo.2010.07.019
6. Chan J, Edwards NFA, Khandheria BK, Shiino K, Sabapathy S, Anderson B et al. A new approach to assess myocardial work by non-invasive left ventricular pressure–strain relations in hypertension and dilated cardiomyopathy. European Heart Journal – Cardiovascular Imaging. 2019;20(1):31–9. DOI: 10.1093/ehjci/jez131
7. Russell K, Eriksen M, Aaberge L, Wilhelmsen N, Skulstad H, Remme EW et al. A novel clinical method for quantification of regional left ventricular pressure–strain loop area: a non-invasive index of myocardial work. European Heart Journal. 2012;33(6):724–33. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs016
8. Suga H. Total mechanical energy of a ventricle model and cardiac oxygen consumption. American Journal of Physiology-Heart and

- Circulatory Physiology. 1979;236(3):H498–505. DOI: 10.1152/ajpheart.1979.236.3.H498
9. Takaoka H, Takeuchi M, Otake M, Yokoyama M. Assessment of myocardial oxygen consumption (Vo₂) and systolic pressure-volume area (PVA) in human hearts. *European Heart Journal*. 1992;13(suppl E):85–90. DOI: 10.1093/eurheartj/13.suppl_E.85
10. Foëx P, Leone BJ. Pressure-volume loops: A dynamic approach to the assessment of ventricular function. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 1994;8(1):84–96. DOI: 10.1016/1053-0770(94)90020-5
11. Human physiology. Schmidt RF, Thews G, editors -M.: MIR;2005. –314 p. [Russian: Циммерман М., Ениг В., Вутке В., Вайс Х., Елькман В., Антони Х. и др. Физиология человека. В 3-х томах. Т. 2. Пер. с англ./Под ред. Р. Шмидта и Г. Тевса. - М.: Мир, 2005. - 314с]. ISBN 5-03-003576-1
12. Tyberg JV, Forrester JS, Wyatt HL, Goldner SJ, Parmley WW, Swan HJC. An Analysis of Segmental Ischemic Dysfunction Utilizing the Pressure-Length Loop. *Circulation*. 1974;49(4):748–54. DOI: 10.1161/01.CIR.49.4.748
13. Forrester JS, Tyberg JV, Wyatt HL, Goldner S, Parmley WW, Swan HJ. Pressure-length loop: a new method for simultaneous measurement of segmental and total cardiac function. *Journal of Applied Physiology*. 1974;37(5):771–5. DOI: 10.1152/jappl.1974.37.5.771
14. Delhaas T, Arts T, Prinzen FW, Reneman RS. Regional fibre stress-fibre strain area as an estimate of regional blood flow and oxygen demand in the canine heart. *The Journal of Physiology*. 1994;477(3):481–96. DOI: 10.1113/jphysiol.1994.sp020209
15. Urheim S, Rabben SI, Skulstad H, Lyseggen E, Ihlen H, Smiseth OA. Regional myocardial work by strain Doppler echocardiography and LV pressure: a new method for quantifying myocardial function. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2005;288(5):H2375–80. DOI: 10.1152/ajpheart.00946.2004
16. Konstantinov B.A., Sandrikov V.A., Yakovlev V.F. Evaluation of productivity and analysis of the cyclic work of the heart in clinical practice. -L.: Nauka;1986. - 140 p. [Russian: Константинов Б.А., Сандриков В.А., Яковлев В.Ф. Оценка производительности и анализ поцикловой работы сердца в клинической практике. - Л.: Наука, 1986. - 140с]
17. Konstantinov B.A., Sandrikov V.A., Kulagina T.Yu. Myocardial deformation and pumping function of the heart. -M.: LLC 'Firm STROM';2006. - 304 p. [Russian: Константинов Б.А., Сандриков В.А., Кулагина Т.Ю. Деформация миокарда и насосная функция сердца. 1-е издание. -М.: ООО «Фирма СТРОМ», 2006. -304с]. ISBN 978-5-900094-22-7
18. Russell K, Eriksen M, Aaberge L, Wilhelmsen N, Skulstad H, Gjesdal O et al. Assessment of wasted myocardial work: a novel method to quantify energy loss due to uncoordinated left ventricular contractions. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2013;305(7):H996–1003. DOI: 10.1152/ajpheart.00191.2013
19. van der Bijl P, Kostyukevich M, El Mahdiui M, Hansen G, Samset E, Ajmone Marsan N et al. A Roadmap to Assess Myocardial Work. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2019;12(12):2549–54. DOI: 10.1016/j.jcmg.2019.05.028
20. Lancellotti P, Badano LP, Lang RM, Akhmaladze N, Athanassopoulos GD, Barone D et al. Normal Reference Ranges for Echocardiography: rationale, study design, and methodology (NORRE Study). *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*. 2013;14(4):303–8. DOI: 10.1093/ehjci/jet008
21. Manganaro R, Marchetta S, Dulgheru R, Ilardi F, Sugimoto T, Robinet S et al. Echocardiographic reference ranges for normal non-invasive myocardial work indices: results from the EACVI NORRE study. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*. 2019;20(5):582–90. DOI: 10.1093/ehjci/jez188
22. Manganaro R, Marchetta S, Dulgheru R, Sugimoto T, Tsugu T, Ilardi F et al. Correlation between non-invasive myocardial work indices and main parameters of systolic and diastolic function: results from the EACVI NORRE study. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*. 2019;jez203. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1093/ehjci/jez203
23. Vecera J, Penicka M, Eriksen M, Russell K, Bartunek J, Vandereyden M et al. Wasted septal work in left ventricular dyssynchrony: a novel principle to predict response to cardiac resynchronization therapy. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*. 2016;17(6):624–32. DOI: 10.1093/ehjci/jew019
24. Galli E, Leclercq C, Fournet M, Hubert A, Bernard A, Smiseth OA et al. Value of Myocardial Work Estimation in the Prediction of Response to Cardiac Resynchronization Therapy. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2018;31(2):220–30. DOI: 10.1016/j.echo.2017.10.009
25. Galli E, Leclercq C, Hubert A, Bernard A, Smiseth OA, Mabo P et al. Role of myocardial constructive work in the identification of responders to CRT. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*. 2018;19(9):1010–8. DOI: 10.1093/ehjci/jex191
26. Galli E, Hubert A, Le Rolle V, Hernandez A, Smiseth OA, Mabo P et al. Myocardial constructive work and cardiac mortality in resynchronization therapy candidates. *American Heart Journal*. 2019;212:53–63. DOI: 10.1016/j.ahj.2019.02.008
27. van der Bijl P, Vo NM, Kostyukevich MV, Mertens B, Ajmone Marsan N, Delgado V et al. Prognostic implications of global, left ventricular myocardial work efficiency before cardiac resynchronization therapy. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*. 2019;20(12):1388–94. DOI: 10.1093/ehjci/jez095
28. Galli E, Vitel E, Schnell F, Le Rolle V, Hubert A, Lederlin M et al. Myocardial constructive work is impaired in hypertrophic cardiomyopathy and predicts left ventricular fibrosis. *Echocardiography*. 2019;36(1):74–82. DOI: 10.1111/echo.14210
29. El Mahdiui M, van der Bijl P, Abou R, Ajmone Marsan N, Delgado V, Bax JJ. Global Left Ventricular Myocardial Work Efficiency in Healthy Individuals and Patients with Cardiovascular Disease. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2019;32(9):1120–7. DOI: 10.1016/j.echo.2019.05.002
30. Boe E, Russell K, Eek C, Eriksen M, Remme EW, Smiseth OA et al. Non-invasive myocardial work index identifies acute coronary occlusion in patients with non-ST-segment elevation-acute coronary syndrome. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*. 2015;16(11):1247–55. DOI: 10.1093/ehjci/jev078
31. Edwards NFA, Scalia GM, Shiino K, Sabapathy S, Anderson B, Chamberlain R et al. Global Myocardial Work Is Superior to Global Longitudinal Strain to Predict Significant Coronary Artery Disease in Patients With Normal Left Ventricular Function and Wall Motion. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2019;32(8):947–57. DOI: 10.1016/j.echo.2019.02.014
32. Konstantinov B.A., Sandrikov V.A., Yakovlev V.F., Simonov V.A. Dynamics of the pumping function of the heart. -M.: Nauka;1989. –148 p. [Russian: Константинов Б.А., Сандриков В.А., Яковлев В.Ф., Симонов В.А. Динамика насосной функции сердца. -М.: Наука, 1989. -148с]. ISBN 978-5-02-004636-8

Шерашов А. В.¹, Шилова А. С.^{1,2}, Першина Е. С.¹, Щекочихин Д. Ю.^{1,2}, Гиляров М. Ю.^{1,2}

¹ ГБУЗ «Городская клиническая больница № 1 им. Н. И. Пирогова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

² ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

ИНФАРКТ МИОКАРДА БЕЗ ПРИЗНАКОВ ОБСТРУКТИВНОГО АТЕРОСКЛЕРОЗА КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ

В обзоре рассматривается сравнительно новая проблема – инфаркт миокарда без обструкции коронарных артерий (ИМбоКА). По современным представлениям, почти 6% случаев всех инфарктов миокарда (ИМ) могут быть ИМбоКА. При этом данный термин может применяться как «рабочий диагноз» на момент процесса дообследования, так и как окончательный диагноз после выяснения причин каждого отдельного случая. Ввиду того что некоторые варианты кардиальной, в том числе некоронарной, патологии могут быть по ряду признаков схожи с ИМ, возникает потребность уточнения каждого отдельного случая ИМбоКА. Среди основных причин данного состояния следует выделить: вазоспазм, тромбоэмболия КА, спонтанная диссекция КА, разрыв эксцентричной атеросклеротической бляшки КА и др. Диагностика ИМбоКА включает набор диагностических тестов, необходимых для верификации диагноза ИМ, согласно 4-му универсальному определению ИМ, так и специфических исследований, направленных на уточнение этиологии данного состояния. Особую роль в дифференциальной диагностике играет магнитно-резонансная томография (МРТ) миокарда с внутривенным контрастным усилением гадолинием, позволяющая отличить инфаркт от неишемического поражения миокарда различного генеза. Также немаловажным являются способы внутрисосудистой визуализации, такие как оптическая когерентная томография (ОКТ), внутрисосудистое ультразвуковое исследование (ВСУЗИ). Общепринятые рекомендации по терапии данной патологии согласно текущим представлениям отсутствуют, однако очевидно то, что возможности лечения ИМбоКА и прогноз зависят от выявленной причины в каждом отдельно взятом случае заболевания.

Ключевые слова	Инфаркт миокарда; инфаркт миокарда без обструкции коронарных артерий; патогенез; прогноз; магнитно-резонансная томография
Для цитирования	Sherashov A. V., Shilova A. S., Pershina E. S., Shekochikhin D. Yu., Gilyarov M. Yu. Myocardial Infarction With Nonobstructive Coronary Arteries. <i>Kardiologiya</i> . 2020;60(3):89–95. [Russian: Шерашов А. В., Шилова А. С., Першина Е. С., Щекочихин Д. Ю., Гиляров М. Ю. Инфаркт миокарда без признаков обструктивного атеросклероза коронарных артерий. <i>Кардиология</i> . 2020;60(3):89–95.]
Автор для переписки	Шерашов Андрей Владимирович. E-mail: sherashovmd@yandex.ru

Историческая справка и терминология

Известно, что более 90% случаев острого инфаркта миокарда (ИМ) сопряжены с наличием обструктивного атеросклероза коронарных артерий (КА). Для этой группы пациентов преимущества реперфузионной стратегии и кардиопротективной терапии хорошо изучены, широко представлены в литературе и подкреплены мощной доказательной базой.

В зависимости от этиологического фактора можно выделить следующие типы ИМ: I – ИМ, ассоциированный с коронарным атеротромбозом; II – ИМ, вызванный дисбалансом между доставкой и потребностью миокарда в кислороде; III – внезапная сердечная смерть; IV – ИМ, ассоциированный с чрескожным коронарным вмешательством (ЧКВ); V – ИМ, ассоциированный с аортокоронарным шунтированием (АКШ) [1].

В 1980–1986 гг. М. А. De Wood и соавт. в своих публикациях впервые указали на главную роль атеросклеротического поражения КА в патогенезе ИМ [2, 3]. Дальнейшее развитие медицинских технологий в конце XX – начале XXI века характеризовалось сменой устоявшихся ранее парадигм диагностики и лечения: широкое внедрение получила коронарография (КГ) в качестве повсед-

невного метода диагностики поражения коронарного русла; эндоваскулярные вмешательства стали считаться «золотым стандартом» лечения при ИМ; в лабораторной диагностике стали активно применяться высокочувствительные маркеры повреждения миокарда, в первую очередь тропонины I и T. В течение последних 20 лет, благодаря созданию крупных регистров острого коронарного синдрома (ОКС), была накоплена объемная база статистических данных о пациентах с ИМ. Совокупность этих факторов позволила выделить группу больных, состояние которых удовлетворяет критериям ИМ, однако имеющих малоизмененные КА. В 2012 г. впервые в публикации O. Collste и соавт. появилась аббревиатура MINCA (myocardial infarction with normal coronary arteries), позднее замененная на более благозвучную MINOCA (myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries) [4, 5]. В отечественной литературе наиболее часто используется аббревиатура ИМбоКА – инфаркт миокарда без обструкции коронарных артерий. В 2016 г. проблема MINOCA впервые нашла свое отражение в согласительных документах Европейского общества кардиологов, а в 2019 г. – в согласительном документе Американского кардиологического общества [6–8].

Критерии диагноза MINOCA

Установление диагноза ИМбоКА возможно только после проведения КГ или мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ-А) КА. Клинический диагноз ИМ, согласно 4-му универсальному определению, включает сочетание повышения маркеров повреждения миокарда и симптомов ишемии и/или других данных повреждения миокарда (см. табл. 1, адаптирована по [1, 7]).

Следует отметить, что признаки коронарного тромбоза могут быть выявлены при КГ и аутопсии, а также у пациентов с ИМбоКА при условии эмболического генеза данных тромбов в сочетании с незначимым поражением коронарного русла. [7].

Как известно, к повышению уровня тропонина могут приводить как внутрисердечные (включая острую коронарную патологию, заболевания миокарда и др.), так и внесердечные причины (см. табл. 2, адаптировано по [1])

Согласно 4-му универсальному определению, не всякое повышение уровня тропонина тождественно понятию «инфаркт миокарда». Некроз миокарда, ассоциированный с дисбалансом между обеспечением миокарда кислородом и его потреблением, является ИМ 2-го типа. При анализе указанных выше причин становится очевидным, что в некоторых случаях (вазоспазм, тромбоэмболия КА, спонтанная диссекция КА) ИМбоКА является ИМ 2-го типа. Однако, принимая во внимание важный критерий диагноза ИМбоКА (отсутствие другой доказанной причины развития острого повреждения миокарда), ИМ 2-го типа вследствие известных кардиальных или внекардиальных причин, ИМбоКА не является. До выхода 4-го универсального определения ИМ к ИМбоКА относили синдром такоцубо и миокардит, в дальнейшем исключенные из понятия ИМбоКА [1]. Таким образом, для установления диагноза ИМбоКА важен фактор

Таблица 1. Диагностические критерии инфаркта миокарда без обструкции коронарных артерий

I. Наличие критериев ИМ (4-е универсальное определение)
Повышение и/или снижение уровня маркеров повреждения миокарда (предпочтительно тропонина) в серии измерений при хотя бы одном значении, превышающем 99-й перцентиль + Наличие хотя бы одного дополнительного признака ИМ:
• симптомы ишемии;
• изменения на ЭКГ: «новые» клинически значимые изменения сегмента ST-T или блокада левой ножки пучка Гиса, образование патологических зубцов Q;
• возникновение новой зоны нарушения локальной сократимости миокарда или признаки уменьшения объема жизнеспособного миокарда по данным визуализирующих исследований;
• коронарный тромбоз по данным ангиографии или аутопсии
II. Отсутствие обструктивного поражения КА по данным КГ
• неизмененные (отсутствие стенозов более 30%);
• нетяжелый атероматоз КА (стеноз от 30 до 50%)
III. Отсутствие другой доказанной причины развития острого повреждения миокарда

ИМ – инфаркт миокарда; ЭКГ – электрокардиограмма;
КА – коронарные артерии; КГ – коронарография.

отсутствия другой причины повреждения миокарда, в связи с чем возникает необходимость в дополнительных исследованиях для уточнения этиологии каждого случая ИМбоКА [7].

Клинико-демографические характеристики и факторы риска развития ИМбоКА

Согласно наблюдениям М.А. De Wood и соавт., тромботическая окклюзия КА у пациентов с трансмуральным ИМ выявляется в 87% случаев. В исследовании 1986 г. у больных интрамуральным ИМ частота выявления окклюзии КА составляла 34%, а общая частота выявления гемодинамически значимого поражения КА (стеноз >70%) достигала 97% [2, 3].

Наиболее полная информация о частоте развития ИМбоКА представлена в систематическом обзоре от 2015 г., выполненном S. Pasupathy и соавт. В ходе статистического анализа более 27 исследований, включив-

Таблица 2. Причины повышения уровня тропонина

Повреждение миокарда, связанное с острой ишемией миокарда
Разрыв атеросклеротической бляшки с явлениями атеротромбоза
Повреждение миокарда, связанное с острой ишемией миокарда вследствие дисбаланса между доставкой и потреблением кислорода
Факторы, снижающие обеспечение миокарда кислородом:
• спазм КА
• микрососудистая дисфункция
• тромбоэмболия КА
• спонтанная диссекция КА
• устойчивые брадиаритмии
• шок различной этиологии
• дыхательная недостаточность
• тяжелая анемия
Факторы, увеличивающие потребность миокарда в кислороде:
• стойкая тахикардия
• выраженная гипертензия
Другие причины повреждения миокарда
Кардиальные причины:
• сердечная недостаточность
• миокардиты
• кардиомиопатии
• синдром такоцубо
• реваскуляризирующие процедуры
• другие вмешательства на сердце, ведущие к повреждению миокарда
• травма сердца
Внесердечные причины:
• сепсис
• ХПН
• ОНМК и внутримозговые кровоизлияния
• ТЭЛА
• системные заболевания
• прием химиотерапевтических препаратов
• чрезмерная физическая нагрузка

КА – коронарные артерии; ХПН – хроническая почечная недостаточность; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии.

ших 176 502 пациентов с ИМ, было выявлено, что частота развития ИМбоКА варьирует от 1 до 14%. Средняя распространенность ИМбоКА составила 6% от всех случаев ИМ. Кроме того, при клинико-демографическом анализе выявлено, что 40–43% пациентов составляли женщины, средний возраст пациентов достигал 55 лет [9].

По данным некоторых сравнительных исследований, ИМбоКА чаще развивается у женщин [9–13]. При анализе факторов риска развития ишемической болезни сердца (ИБС) у пациентов с ИМбоКА реже отмечалась гиперлипидемия (21% против 32%; $p < 0,001$). Не было выявлено достоверных различий в семейном анамнезе ИБС, распространенности сахарного диабета, гипертонической болезни и частоте курения [10]. По данным систематического обзора 2015 г., в 1/3 случаев ИМбоКА сопровождался подъемом, в 2/3 случаев – депрессией сегмента ST [9].

Представляют интерес данные, полученные при анализе испанского регистра ОКС IMACORN Registry, продемонстрировавшие распространенность психосоциальных расстройств у больных с ИМбоКА. Психические расстройства (включая тревожные расстройства, депрессии, биполярные расстройства, шизофрению) отмечались у 29,7% пациентов с MINOCA против 12,9% у пациентов с ИМ с обструктивным поражением коронарного русла ($p = 0,001$). Влияние хронического стресса отмечено у 75,7% больных с ИМбоКА против 32,1% с ИМ с обструктивным поражением коронарного русла ($p = 0,001$) [14].

Данные о распространенности ИМбоКА в Российской Федерации немногочисленны. Одним из немногих источников является регистр ОКС – РЕКОРД-3, результаты которого опубликованы в 2017 г. В регистр были включены 588 пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST, госпитализированных в интервенционные стационары в период 2015–2016 гг. Доля пациентов с повреждением миокарда без признаков обструктивного атеросклероза КА составила 4,6% (27 человек). Больные не различались по полу, распространенности артериальной гипертензии, сахарного диабета и дислипидемии, а также по частоте развития повторных ИМ, стенокардии, хронической сердечной и почечной недостаточности, перенесенных острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК) в сравнении с пациентами с ИМ. При этом средний возраст пациентов в группе ИМбоКА составил 58 лет против 61 года в группе ИМ с обструктивным поражением коронарного русла ($p = 0,02$) [15]. В ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова за 2018 г. зарегистрировано 37 случаев ИМбоКА, что составило 4,6% от всех случаев ИМ.

Клиническая картина, патофизиологические механизмы ИМбоКА

Несмотря на гетерогенность этиологических факторов, клиническая картина ИМбоКА мало отличается от ИМ с обструктивным атеросклерозом КА. Привыч-

ные критерии диагноза ИМ (повышение и закономерная динамика уровня тропонина, изменения ЭКГ, зоны нарушения локальной сократимости или снижение жизнеспособности миокарда) правомерны как при ИМ с обструктивным поражением коронарного русла, так и при ИМбоКА. Основным отличием ИМбоКА является отсутствие стенозирующего поражения коронарного русла. По данным мета-анализа 5 исследований, включившего 1046 больных с ИМбоКА, в 51% случаев выраженность стенозов КА была менее 30%, в 49% случаев встречались умеренные признаки атеросклероза – не более 30–50% [9].

Анализ патофизиологических механизмов ИМбоКА в условиях одной популяции был выполнен на основе испанского регистра ОКС IMACORN. Из 95 случаев, соответствовавших критериям диагноза, 27,4% приходилось на синдром такоцубо, в 18,9% был выявлен разрыв эксцентричной атеросклеротической бляшки, в 10,5% – ИМ 2-го типа, в 10,5% был подтвержден миокардит, в 8% ИМбоКА был обусловлен коронарным спазмом, в 5% – эмболией КА, в 3% – диссекцией КА, в 1,1% – аномалиями коронарного русла, в 2,1% случаев имелась экзогенная интоксикация, приведшая к ИМ. Следует отметить, что в 11,6% случаев причина ИМбоКА не была установлена, а еще в 1,1% имелся не выявленный ранее ИМ с обструктивным поражением коронарного русла [14]. Однако, учитывая малый объем выборки пациентов, делать окончательные выводы о распространенности каждого этиопатогенетического варианта ИМбоКА невозможно.

Следует еще раз подчеркнуть, что ИМбоКА является рабочим диагнозом, объединяющим в себе гетерогенную группу патологий, общим для которых является наличие критериев ИМ (согласно 4-му универсальному определению ИМ) в сочетании с отсутствием обструктивного поражения коронарного русла. Данный диагноз применим на период диагностики причин, лежащих в основе каждого отдельного случая ИМбоКА.

Методы диагностики

МРТ миокарда

В настоящее время этот метод точнее всего позволяет оценить как структуру, так и перфузию миокарда, и особенности гемодинамики.

МРТ позволяет выявить и уточнить размеры очага некроза, оценить состояние микроциркуляторного русла путем анализа перфузии миокарда. В постинфарктном периоде МРТ применяется для оценки объема поражения миокарда и для дифференциальной диагностики постишемических изменений и некоронарогенных причин повреждения миокарда (миокардит, васкулит). Кроме того, МРТ позволяет оценить степень «трансмуральной» поражения миокарда.

Важными преимуществами МРТ в визуализации сердца по сравнению с ЭхоКГ являются исключение фактора субъективности оценки изображения, получаемого ультразвуковым методом; отсутствие влияния анатомических особенностей, затрудняющих ультразвуковой доступ в стандартных эхокардиографических проекциях; возможность оценки структуры миокарда, степени фиброза и его перфузии.

В настоящее время наибольшее значение для оценки поражения миокарда получила методика МРТ с отсроченным контрастированием препаратами гадолиния.

В основе механизма феномена отсроченного контрастирования лежит накопление гадолиния во внеклеточных пространствах на участках некротизированного и отека миокарда или нарушение его элиминации из зон фиброза, а также сочетание этих факторов.

При остром ИМ или постинфарктном кардиосклерозе очаги отсроченного накопления гадолиния локализованы в территории кровоснабжения инфарктсвязанной артерии. В зависимости от объема повреждения миокарда зоны контрастирования имеют субэндокардиальный или трансмуральный характер распространения.

Для неишемического поражения миокарда при использовании контрастного усиления гадолинием характерно следующее:

- 1) несоответствие зоны накопления контраста территории кровоснабжения одной КА;
- 2) интрамуральная или субэпикардиальная локализация;
- 3) диффузный характер; как правило, накопление контрастного препарата бывает менее ярким, чем при ишемическом поражении, и отличается меньшей четкостью контуров [16–18].

МСКТ-ангиография

В дифференциальной диагностике ИМбоКА также применима МСКТ-А КА. Это информативный метод диагностики начального или необструктивного атеросклероза, позволяющий оценить структуру и степень кальцификации атеросклеротической бляшки. МСКТ-А позволяет хорошо идентифицировать интактные или малоизмененные КА, но может искажать процент стеноза при их выраженном поражении и кальцинозе. Эффективность МСКТ-А с отсроченным контрастированием в диагностике перенесенного ИМ несколько ниже, однако использование специализированных протоколов и двухэнергетического режима сканирования позволяет сделать результаты данного метода сопоставимыми с результатами МРТ [19]. МСКТ-А КА чувствительнее КГ в визуализации миокардиальных мостиков – возможной причины транзиторной ишемии миокарда [20].

Диагностика коронарных причин ИМбоКА

Как уже было упомянуто выше, среди коронарных причин ИМбоКА можно отметить эксцентрический атеросклероз КА и диссекции КА. Эксцентрические атеросклеротические бляшки, как и концентрические, в случае повреждения или изъязвления покрышки могут быть источником коронарного тромбоза и микроэмболии, что может приводить к ИМ.

Для более тонкого исследования состояния стенки КА применяются такие способы визуализации, как внутрисосудистое ультразвуковое исследование (ВСУЗИ) или оптическая когерентная томография (ОКТ). В 2011 г. Н. R. Reynolds и соавт. опубликовали исследование, посвященное использованию ВСУЗИ у женщин с диагнозом ИМбоКА. Из 42 пациенток с диагнозом ИМ, сопоставимых по полу и возрасту, и необструктивным поражением КА при проведении ВСУЗИ у 12 был выявлен разрыв, а у 4 – изъязвление атеросклеротической бляшки [21].

В 2012 г. группой французских авторов опубликовано исследование, посвященное использованию ВСУЗИ при ИМбоКА. Среди 68 пациентов, госпитализированных по поводу ОКС, у которых по данным КГ были выявлены стенозы КА менее 50%, по данным ВСУЗИ у 23 больных верифицированы признаки разрыва атеросклеротической бляшки [22].

Представляет интерес публикация N. Bogaleb и соавт., посвященная использованию ОКТ при ИМ без подъема сегмента ST. В исследование вошли 70 пациентов с ОКС без подъема сегмента ST, среди которых была группа пациентов (26 человек) с «пограничными» стенозами КА (40–69%). По данным ОКТ, у 23% пациентов этой группы был выявлен разрыв атеросклеротической бляшки, у 27% – тромбоз, а у 19% – сочетание разрыва и тромбоза [23]. Примечательным является исследование М. Р. Opolski и соавт., опубликованное в 2018 г. Среди 38 больных, удовлетворяющим критериям ИМбоКА, которым была выполнена ОКТ, у 9 (24%) был выявлен разрыв атеросклеротической бляшки, а у 18% – коронарный тромбоз [24].

Несмотря на малое число пациентов в данных работах и включение в них не только пациентов с ИМбоКА, очевидна возможность развития осложнений атеросклероза даже при незначительной выраженности стеноза КА, что требует дополнительных исследований с использованием методов внутрисосудистой визуализации.

Диагностика спазма КА

В основе спазма КА лежит дисфункция эндотелия в совокупности с гиперчувствительностью гладкомышечных клеток стенки артерии. Можно выделить ряд факторов, предположительно приводящих к гиперчувствительности гладкой мускулатуры: воспаление, курение, наследственность, этническая принадлежность, окислительный стресс,

особенности реагирования симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы [25]. С целью провокации коронарного спазма применяются фармакологические пробы. Наибольшее распространение во всем мире получило применение с этой целью эргономина и ацетилхолина. Эргономин – алкалоид спорыньи, который вызывает спазм артерий, оказывает стимулирующее воздействие на альфа-адренергические и серотониновые рецепторы, а также блокирует релаксацию эндотелия [26].

Ацетилхолин реализует свои эффекты через мускариновые рецепторы, расположенные в эндотелии и гладкой мускулатуре сосудов. При нормальной функции эндотелия активация М-холинорецепторов приводит к вазодилатации. При дисфункции эндотелия недостаточная выработка оксида азота эндотелием ведет к спазму КА [27].

Наиболее распространенной методикой проведения провокационных проб является селективное внутривенное введение фармакологического вещества с оценкой эффекта через 1 мин после введения. Провокационный тест с ацетилхолином или эргономинем считается положительным при индукции временного спазма КА (>90% по сравнению с исходным диаметром артерии) в сочетании с симптомами стенокардии и/или изменениями сегмента ST на ЭКГ [28].

В систематическом обзоре от 2015 г., посвященном проблеме ИМбоКА, было проанализировано 14 исследований, включивших 402 пациентов, которым была проведена провокационная проба. Проба была положительной в 28% случаев [9].

В недавней работе R. A. Montone и соавт., посвященной вопросам эффективности и безопасности применения провокационных тестов у пациентов с ИМбоКА [29], из 80 пациентов у 37 (46,2%) провокационный тест был положительным, спазм крупных субэпикардиальных сосудов выявлен у 24 (64,9%), а микрососудов – у 13 (35,1%). В связи с отсутствием зарегистрированных фармакологических препаратов на территории Российской Федерации провокационные тесты рутинно не проводятся, поэтому отечественный опыт применения данного метода диагностики ИМбоКА отсутствует.

Скрининг на генетические тромбофилии

Тромбофилии являются независимым фактором риска развития ИМ, как в случае ИМ с обструктивным поражением коронарного русла, так и при ИМбоКА. В систематическом обзоре S. Pasupathy и соавт. было проанализировано 8 различных исследований, включивших 378 пациентов. Наличие полиморфизма генов коагуляционного звена гемостаза подтверждено у 14% пациентов. Среди наиболее частых причин: мутация V фактора (лейденская), резистентность к активированному протеину C, дефицит протеинов C и S, дефицит XII фак-

тора свертывания [9]. Следует отметить, что в общей популяции распространенность тромбофилий достигает до 7%, при этом наиболее часто встречаемой формой является лейденская мутация [30].

Возможности диагностики дисфункции эндотелия

Определенную ценность в дифференциальной диагностике ИМбоКА могут иметь методы исследования дисфункции эндотелия. Так, коллективом авторов во главе с E. Vasilieva опубликовано исследование, посвященное применению теста эндотелийзависимого, потокопосредованного расширения артерий [31]. Были выявлены достоверные различия эндотелийзависимого расширения артерий у пациентов с синдромом такоубо по сравнению с пациентами с ИМ с подъемом сегмента ST.

Лечение и прогноз

Согласно действующим рекомендациям [6, 32], лечение при ИМ включает назначение двухкомпонентной антиагрегантной терапии (ДАТ), липидснижающих препаратов, а также бета-адреноблокаторов и ингибиторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Единые рекомендации по лечению и ведению пациентов с ИМбоКА пока отсутствуют. В большинстве публикаций исследователи сходятся на том, что стартовая эмпирическая терапия не должна отличаться от таковой при ИМ, пока диагноз ИМ не отвергнут результатами дополнительных исследований [9].

Наибольший объем информации, посвященной вопросам терапии ИМбоКА и долгосрочного прогноза, получен из шведского регистра SWEADHEART [33]. В регистре было проанализировано 9466 случаев ИМбоКА за период 2003–2013 гг. При выписке из стационара 83,4% пациентов получали бета-адреноблокаторы, 64,1% – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) или блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), 84,5% – статины, 66,4% – ДАТ. В ходе последующего наблюдения, составившего в среднем 4,1 года, 23,9% пациентов перенесли повторное сердечно-сосудистое осложнение. Общая летальность составила 13,4%, при этом сердечно-сосудистая смертность достигала 43%. Повторные госпитализации в связи с геморрагическими осложнениями потребовались 326 (3,6%) пациентам. Лечение статинами снижало риск развития повторных сердечно-сосудистых осложнений на 23%, ингибиторами АПФ или БРА – на 18%, бета-адреноблокаторами – на 14%. Достоверных различий в прогнозе сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у пациентов, получавших после выписки ДАТ, продемонстрировано не было, однако наблюдалась тенденция к увеличению доли геморрагических осложнений.

Следует отметить, что нет исследований, посвященных специфической терапии различных патогенетических вариантов ИМбоКА, поэтому какие-либо рекомендации могут строиться исключительно посредством умозаключений и экспертных мнений. Очевидно, что вазодилататоры (нитраты, антагонисты кальция) могут принести пользу при вазоспастическом генезе ИМбоКА. Антикоагулянты должны назначаться у людей с тромбозом КА, приведшей к ИМбоКА. ДАТ должна проводиться пациентам с верифицированным разрывом или эрозией атеросклеротической бляшки при неоструктивном атеросклерозе. Возможности терапии спонтанных диссекций или микроваскулярной дисфункции как механизмов ИМбоКА понятны в меньшей мере и нуждаются в дальнейшем изучении.

Принято считать, что пациенты с ИМбоКА имеют более благоприятный прогноз. Согласно данным систематического обзора S. Pasupathy и соавт., больничная смертность больных с ИМбоКА составила 0,9%, а смертность по прошествии 12 мес – 4,7% [9].

В большинстве исследований показатели смертности были сопоставимыми или даже меньшими, а показатель качества жизни был сравним с таковым у пациентов, имевших ИМ с обструктивным поражением КА [9, 34]. При этом следует отметить, что смертность пациентов с ИМбоКА достоверно выше, чем у лиц без него [35].

Заключение

Очевидно, что инфаркт миокарда без обструкции коронарных артерий не является казуистической патологией. Публикации клинических случаев и локальных регистров пациентов с данным заболеванием встречаются по всему миру. Анализ литературы по вопросу инфаркта миокарда без обструкции коронарных артерий по-

зволяет уверенно утверждать, что случаи инфаркта с неоструктивным поражением коронарного русла стали отмечаться, как только расширилась возможность визуализации коронарного русла пациентов. Развитие информационных технологий позволило объединить разрозненные случаи инфаркта миокарда без обструкции коронарных артерий в локальные и международные регистры. Существующий согласительный документ от 2017 г., посвященный проблеме инфаркта миокарда без обструкции коронарных артерий, является лишь первой попыткой собрать воедино разрозненные данные об эпидемиологии, возможностях диагностики, лечения и прогнозе данного заболевания. Кроме результатов определения уровня тропонина и коронарографии, необходимых для установки изначального диагноза, есть ряд клинически значимых диагностических методик, необходимых для уточнения диагноза. И если с возможностями диагностики есть хоть какая-то относительная ясность, то возможность терапии инфаркта миокарда без обструкции коронарных артерий на данный момент – terra incognita. Пациенты с различными причинами инфаркта миокарда без обструкции коронарных артерий могут получать терапию, согласно стандартным протоколам инфаркта миокарда, мало применимую к данному подтипу. С учетом разных патофизиологических механизмов, лежащих в основе инфаркта миокарда без обструкции коронарных артерий, становится очевидным, что не может быть одного универсального подхода ко всем больным, и лечение должно базироваться на верифицированной причине каждого отдельного случая.

Конфликт интересов авторами не заявлен.

Статья поступила 01.10.19

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *European Heart Journal*. 2019;40(3):237–69. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy462
2. DeWood MA, Spores J, Notske R, Mouser LT, Burroughs R, Golden MS et al. Prevalence of Total Coronary Occlusion during the Early Hours of Transmural Myocardial Infarction. *New England Journal of Medicine*. 1980;303(16):897–902. DOI: 10.1056/NEJM198010163031601
3. DeWood MA, Stifter WF, Simpson CS, Spores J, Eugster GS, Judge TP et al. Coronary Arteriographic Findings Soon after Non-Q-Wave Myocardial Infarction. *New England Journal of Medicine*. 1986;315(7):417–23. DOI: 10.1056/NEJM198608143150703
4. Collste O, Sörensson P, Frick M, Agewall S, Daniel M, Henareh L et al. Myocardial infarction with normal coronary arteries is common and associated with normal findings on cardiovascular magnetic resonance imaging: results from the Stockholm Myocardial Infarction with Normal Coronaries study. *Journal of Internal Medicine*. 2013;273(2):189–96. DOI: 10.1111/j.1365-2796.2012.02567.x
5. Beltrame JF. Assessing patients with myocardial infarction and nonobstructed coronary arteries (MINOCA). *Journal of Internal Medicine*. 2013;273(2):182–5. DOI: 10.1111/j.1365-2796.2012.02591.x
6. 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
7. Agewall S, Beltrame JF, Reynolds HR, Niessner A, Rosano G, Caforio ALP et al. ESC working group position paper on myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries. *European Heart Journal*. 2016;38(3):143–53. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw149
8. Tamis-Holland JE, Jneid H, Reynolds HR, Agewall S, Brilakis ES, Brown TM et al. Contemporary Diagnosis and Management of Patients With Myocardial Infarction in the Absence of Obstructive Coronary Artery Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139(18):e891–908. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000670
9. Pasupathy S, Air T, Dreyer RP, Tavella R, Beltrame JF. Systematic Review of Patients Presenting With Suspected Myocardial Infarction and Nonobstructive Coronary Arteries. *Circulation*. 2015;131(10):861–70. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.011201

10. Gehrie ER, Reynolds HR, Chen AY, Neelon BH, Roe MT, Gibler WB et al. Characterization and outcomes of women and men with non-ST-segment elevation myocardial infarction and nonobstructive coronary artery disease: Results from the Can Rapid Risk Stratification of Unstable Angina Patients Suppress Adverse Outcomes with Early Implementation of the ACC/AHA Guidelines (CRUSADE) Quality Improvement Initiative. *American Heart Journal*. 2009;158(4):688–94. DOI: 10.1016/j.ahj.2009.08.004
11. Hamdan R, Frangieh A, Kadri Z, Hajje F, Azar R, Salame E et al. What do we know about myocardial infarction with normal coronary arteries? *Gazzetta Medica Italiana Archivio per le Scienze Mediche*. 2012;171(1):7–12. [Av. at: <https://www.minervamedica.it/en/journals/gazzetta-medica-italiana/article.php?cod=R22Y2012N01A0007>]
12. Agewall S, Daniel M, Eurenus L, Ekenbäck C, Skeppholm M, Malmqvist K et al. Risk Factors for Myocardial Infarction With Normal Coronary Arteries and Myocarditis Compared With Myocardial Infarction With Coronary Artery Stenosis. *Angiology*. 2012;63(7):500–3. DOI: 10.1177/0003319711429560
13. Gehani AA, Al-Mulla A-W, Chaikhouni A, Ammar A-S, Mahrous F, Tirkawi R et al. Myocardial Infarction with Normal Coronary Angiography Compared with Severe Coronary Artery Disease without Myocardial Infarction: The Crucial Role of Smoking. *European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation*. 2001;8(1):1–8. DOI: 10.1177/174182670100800101
14. Pais JL, Izquierdo Coronel B, Galán Gil D, Espinosa Pascual MJ, Martínez Peredo CG, Awamleh García P et al. Psycho-emotional disorders as incoming risk factors for myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries. *Cardiology Journal*. 2018;25(1):24–31. DOI: 10.5603/CJ.a2017.0139
15. Ryabov V.V., Syrkina A.G., Belokopytova N.V., Markov V.A., Erlikh A.D. ST elevation acute coronary syndrome in non-obstructive lesion of coronary st elevation acute coronary syndrome in non-obstructive lesion of coronary arteries: data from the registry RECORD-3. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;22(11):15–21. [Russian: Рябов В.В., Сыркина А.Г., Белокопытова Н.В., Марков В.А., Эрлих А.Д. Острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST у пациентов с необструктивным поражением коронарного русла: данные регистра РЕКОРД-3. *Российский кардиологический журнал*. 2017;22(11):15–21]. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-11-15-21
16. Sinitsyn V.E., Stukalova O.V., Larina O.M., Ternovoi S.K. New potentialities of diagnosis of noncoronary lesions of the myocardium: role of magnetic resonance imaging. *Creative Cardiology*. 2008;1:66–73. [Russian: Синицын В.Е., Стукалова О.В., Ларина О.М., Терновой С.К. Новые возможности диагностики некоронарогенных поражений миокарда: роль магнитно-резонансной томографии. *Креативная кардиология*. 2008;1:66–73]
17. Stukalova O.V. Late-enhancement contrast cardiac MRI – new diagnostic tool in cardiac diseases. *Russian Electronic Journal of Radiology*. 2013;3(1):7–18. [Russian: Стукалова О.В. Магнитно-резонансная томография сердца с отсроченным контрастированием – новый метод диагностики заболеваний сердца. *Российский электронный журнал лучевой диагностики*. 2013;3(1):7–18]
18. Tornvall P, Gerbaud E, Behaghel A, Chopard R, Collste O, Laraudogoitia E et al. Myocarditis or “true” infarction by cardiac magnetic resonance in patients with a clinical diagnosis of myocardial infarction without obstructive coronary disease: A meta-analysis of individual patient data. *Atherosclerosis*. 2015;241(1):87–91. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.04.816
19. Pershina E.S., Sinitsyn V.E., Merzhina E.A., Komarova M.A., Chaban A.S. Static Myocardial Dual-Energy (DE) Perfusion and Delayed Enhancement in Detection of Chronic Myocardial Scar Tissue. Comparison with Late Gadolinium Enhancement MRI. *Medical Visualization*. 2017;21(4):10–8. [Russian: Першина Е.С., Синицын В.Е., Мершина Е.А., Комарова М.А., Чабан А.С. Оценка диагностической значимости статической перфузии в ангиографическую фазу (КТА) и отсроченного контрастирования миокарда (ДЕКТ) при двухэнергетической компьютерной томографии (ДЭКТ) в визуализации рубцовых изменений миокарда. Сравнение с отсроченным контрастированием при МРТ. *Медицинская визуализация*. 2017;21(4):10–8]. DOI: 10.24835/1607-0763-2017-4-10-18
20. Brolin EB, Brismar TB, Collste O, Y-Hassan S, Henareh L, Tornvall P et al. Prevalence of Myocardial Bridging in Patients With Myocardial Infarction and Nonobstructed Coronary Arteries. *The American Journal of Cardiology*. 2015;116(12):1833–9. DOI: 10.1016/j.amjcard.2015.09.017
21. Reynolds HR, Srichai MB, Iqbal SN, Slater JN, Mancini GBJ, Feit F et al. Mechanisms of Myocardial Infarction in Women Without Angiographically Obstructive Coronary Artery Disease. *Circulation*. 2011;124(13):1414–25. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.026542
22. Ouldzein H, Elbaz M, Roncalli J, Cagnac R, Carrié D, Puel J et al. Plaque rupture and morphological characteristics of the culprit lesion in acute coronary syndromes without significant angiographic lesion: Analysis by intravascular ultrasound. *Annales de Cardiologie et d'Angéiologie*. 2012;61(1):20–6. DOI: 10.1016/j.ancard.2011.07.011
23. Bogale N, Lempereur M, Sheikh I, Wood D, Saw J, Fung A. Optical coherence tomography (OCT) evaluation of intermediate coronary lesions in patients with NSTEMI. *Cardiovascular Revascularization Medicine*. 2016;17(2):113–8. DOI: 10.1016/j.carrev.2015.12.007
24. Opolski MP, Spiewak M, Marczak M, Debski A, Knaapen P, Schumacher SP et al. Mechanisms of Myocardial Infarction in Patients With Nonobstructive Coronary Artery Disease. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2018;12(11):2210–21. DOI: 10.1016/j.jcmg.2018.08.022
25. Yasue H, Nakagawa H, Itoh T, Harada E, Mizuno Y. Coronary artery spasm – Clinical features, diagnosis, pathogenesis, and treatment. *Journal of Cardiology*. 2008;51(1):2–17. DOI: 10.1016/j.jjcc.2008.01.001
26. Kimball BP, LiPreti V, Aldridge HE. Quantitative arteriographic responses to ergonovine provocation in subjects with atypical chest pain. *The American Journal of Cardiology*. 1989;64(12):778–82. DOI: 10.1016/0002-9149(89)90764-9
27. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature*. 1980;288(5789):373–6. DOI: 10.1038/288373a0
28. JCS Joint Working Group. Guidelines for Diagnosis and Treatment of Patients With Vasospastic Angina (Coronary Spastic Angina) (JCS 2008). *Circulation Journal*. 2010;74(8):1745–62. DOI: 10.1253/circj.CJ-10-74-0802
29. Montone RA, Niccoli G, Fracassi F, Russo M, Gurgoglione F, Cammà G et al. Patients with acute myocardial infarction and non-obstructive coronary arteries: safety and prognostic relevance of invasive coronary provocative tests. *European Heart Journal*. 2018;39(2):91–8. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx667
30. Khan S, Dickerman JD. Hereditary thrombophilia. *Thrombosis Journal*. 2006;4(1):15. DOI: 10.1186/1477-9560-4-15
31. Vasilieva E, Vorobyeva I, Lebedeva A, Urazovskaya I, Kalinskaya A, Skrypnik D et al. Brachial Artery Flow-mediated Dilation in Patients with Tako-Tsubo Cardiomyopathy. *The American Journal of Medicine*. 2011;124(12):1176–9. DOI: 10.1016/j.amjmed.2011.05.033
32. Roffi M, Patrono C, Collet J-P, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2016;37(3):267–315. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv320
33. Lindahl B, Baron T, Erlinge D, Hadziosmanovic N, Nordenskjöld A, Gard A et al. Medical Therapy for Secondary Prevention and Long-Term Outcome in Patients With Myocardial Infarction With Nonobstructive Coronary Artery Disease. *Circulation*. 2017;135(16):1481–9. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.026336
34. Safdar B, Spatz ES, Dreyer RP, Beltrame JF, Lichtman JH, Spertus JA et al. Presentation, Clinical Profile, and Prognosis of Young Patients With Myocardial Infarction With Nonobstructive Coronary Arteries (MINOCA): Results From the VIRGO Study. *Journal of the American Heart Association*. 2018;7(13):e009174. DOI: 10.1161/JAHA.118.009174
35. Barr PR, Harrison W, Smyth D, Flynn C, Lee M, Kerr AJ. Myocardial Infarction Without Obstructive Coronary Artery Disease is Not a Benign Condition (ANZACS-QI 10). *Heart, Lung and Circulation*. 2018;27(2):165–74. DOI: 10.1016/j.hlc.2017.02.023

Ларина В. Н.¹, Гайдина Т. А.¹, Мкртычев Д. С.¹, Кузнецова В. А.¹, Снежко З. В.²

¹ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова»
Минздрава России, Москва, Россия

² ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

ПЕРВИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА ХРОНИЧЕСКИХ НЕИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВАЯ КИСЛОТА: НЕОДНОЗНАЧНОСТЬ МНЕНИЙ

Хронические неинфекционные заболевания (заболевания сердечно-сосудистой системы, бронхолегочной системы, онкологические заболевания, сахарный диабет) – в настоящее время самая распространенная причина смерти в мире, среди которых ведущими являются сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ). Именно поэтому одна из ключевых задач врача состоит не только в лечении, но и в профилактике заболеваний. Ацетилсалициловая кислота (АСК) рассматривается как один из эффективных лекарственных препаратов для вторичной профилактики ССЗ, при этом ее применение в первичной профилактике до настоящего времени является предметом обсуждения. Результаты многих исследований по изучению АСК неоднозначны. Имеются данные, свидетельствующие, что применение АСК у пациентов с высоким 10-летним риском развития ССЗ в возрасте от 40 до 70 лет и низким риском возникновения кровотечений способно уменьшить частоту возникновения ССЗ. Кроме того, рассматривается назначение АСК пациентам с высоким и средним риском развития ССЗ.

Ключевые слова	Хронические неинфекционные заболевания; профилактика; ацетилсалициловая кислота; риски
Для цитирования	Larina V.N., Gaydina T.A., Mkrtychev D.S., Kuznetsova V.A., Snezhko Z.V. Primary Prevention of Chronic non-Communicable Diseases and Acetylsalicylic Acid: Ambiguity of Opinions. <i>Kardiologiya</i> . 2020;60(3):96–101. [Russian: Ларина В.Н., Гайдина Т.А., Мкртычев Д.С., Кузнецова В.А., Снежко З.В. Первичная профилактика хронических неинфекционных заболеваний и ацетилсалициловая кислота: неоднозначность мнений. <i>Кардиология</i> . 2020;60(3):96–101.]
Автор для переписки	Ларина Вера Николаевна. E-mail: larinav@mail.ru

Демографическая ситуация в стране изменяется в сторону увеличения доли людей пожилого и старческого возраста, что приводит к закономерному росту распространенности хронических неинфекционных заболеваний, в число которых входят заболевания сердечно-сосудистой системы, органов дыхания, сахарный диабет (СД) и онкологические заболевания [1].

Анализ данных по смертности от сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний выявил тенденцию к снижению абсолютного числа умерших от болезней системы кровообращения, в то время как смертность от злокачественных новообразований существенно не изменилась. Это обозначило сближение показателей смертности в этих группах, но лидирующую позицию продолжают сохранять сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) и по абсолютному числу умерших, и по стандартизированному коэффициенту смертности. Предполагается, что схожая тенденция в скором времени затронет не только страны с высоким (Австрия, Финляндия, Нидерланды, Швейцария, Швеция и Великобритания), но и средним (Португалия, Румыния, Россия) доходом [2]. Исследование, проведенное в Великобритании, показало, что число смертей от онкологических заболеваний больше, чем от ССЗ, особенно в группе женщин моложе 55 лет и группе мужчин моложе 35 лет, в то время как в возрастной группе старше 75 лет чаще причиной смерти служили ССЗ [3].

В настоящее время ССЗ являются одной из главных причин потери работоспособности, снижения качества жизни пациентов и смертности в Российской Федерации. По данным Росстата, ССЗ являются ведущей причиной смерти в Российской Федерации, хотя в период с 2005 по 2016 г. число умерших от болезней системы кровообращения сократилось с 56,4 до 47,8% от числа умерших от всех причин [4].

В исследовании EUROASPIRE III (European Action on Secondary Prevention through Intervention to Reduce Events) было показано, что большинство пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) не корректируют факторы, связанные с образом жизни: 17% пациентов не отказались от курения, у 35% пациентов было отмечено ожирение, у 53% – центральное ожирение, у 56% пациентов – артериальная гипертензия (АГ) [5].

В исследовании, в котором была собрана информация о 27425 амбулаторных пациентах без ИБС, отмечается следующее распределение факторов риска (ФР): АГ у 66,2% пациентов, высокий индекс массы тела – у 23%, уровень холестерина (ХС) выше референсных значений – у 68%, повышение уровня глюкозы – у 13% [6]. Согласно данным исследования «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России» (ЭССЕ-РФ 2), охватившего Краснодарский край, Омскую и Рязанскую области и Республику Карелию, распространенность АГ составила 44,2% (49,1% у мужчин,

39,9% у женщин), при этом эффективность терапии отметили всего 49,7% (процент достижения целевых значений артериального давления – АД среди женщин был выше, чем среди мужчин – 53,7 и 42,9% соответственно) [7].

Существует множество ФР, используя которые, возможно прогнозировать у разных пациентов вероятность возникновения ССЗ. Эти ФР делят на немодифицируемые и модифицируемые, или поддающиеся коррекции. К немодифицируемым ФР относят такие, как пол, возраст и отягощенный наследственный анамнез. Среди модифицируемых ФР особое значение имеют АГ, высокий уровень общего ХС, ХС липопротеинов низкой плотности, низкий уровень ХС липопротеинов высокой плотности, нарушение толерантности к глюкозе или СД, ожирение, гиподинамия, а также курение и злоупотребление алкоголем.

Для оценки риска возникновения ССЗ существует множество шкал, наиболее распространенная среди которых – шкала SCORE, позволяющая прогнозировать суммарный риск смерти от ССЗ в ближайшие 10 лет у лиц старше 40 лет с учетом наиболее значимых ФР.

Как правило, пациентам с повышенным риском развития ССЗ рекомендованы ряд препаратов, направленных на коррекцию модифицируемых ФР: снижение АД и уровня общего ХС; коррекция образа жизни: отказ от курения и здоровое питание. В связи с этим большое значение приобретает профилактическая направленность, цель которой – предотвращение развития и прогрессирования заболевания и его осложнений [8]. Первичная профилактика представляет собой комплекс мероприятий, направленных на предупреждение развития заболевания, и проводится у здоровых людей, в то время как вторичная профилактика – у людей с низким и средним риском развития ССЗ, и направлена на раннее выявление заболевания и предупреждение его прогрессирования. Третичная профилактика преследует цель улучшения качества жизни у пациентов с имеющимся заболеванием и множественными ФР.

Ацетилсалициловая кислота (АСК) – один из наиболее часто назначаемых препаратов при ССЗ и цереброваскулярных заболеваниях как для вторичной, так и для первичной профилактики (последние исследования показали, что АСК эффективна и для профилактики венозной тромбоэмболии – ВТЭ) [8].

В основе действия АСК лежит инактивация циклооксигеназы-1 (ЦОГ-1) и ЦОГ-2, которые влияют на активацию тромбоцитов и действие простаноидов. ЦОГ-1 постоянно экспрессируется нормальными тканями в эндотелии и нерегулярно – гладкомышечными клетками сосудов, ЦОГ-2 – провоспалительными медиаторами. ЦОГ-1 участвует в превращении арахидоновой кислоты в простагландины, а затем – в тромбоксан А₂ (который в основном локализуется на тромбоцитах) [9].

Тромбоксан А₂ является вазоконстриктором, пролиферативным фактором для гладкомышечных клеток в сосудистой стенке и выполняет функцию агрегации тромбоцитов. Ингибирование ЦОГ-1 представляет собой необратимый процесс и сохраняется в течение всей жизни тромбоцита (низкие дозы АСК могут ингибировать ЦОГ-1 на протяжении длительного времени, даже при быстрой инактивации в организме). Кроме того, АСК действует через механизм ацетилирования, приводя к инактивации тромбоцитов путем ингибирования гликопротеина Р-селектина, предотвращению образования тромбина и увеличению скорости фибринолиза. Ингибируя активность фермента ЦОГ-1, АСК приводит к истончению защитной слизеподобной оболочки желудочно-кишечного тракта, что ведет к возникновению эрозий, язв и кровотечений. Способность АСК препятствовать агрегации тромбоцитов также приводит к возникновению как малых, так и больших кровотечений, включая внутричерепные кровоизлияния и геморрагические инсульты [9, 10].

В настоящее время особый интерес научного медицинского сообщества вызывает возможность участия микроРНК в качестве медиатора эффектов АСК. МикроРНК представляют собой маленькие (около 22 нуклеотидов) некодируемые молекулы РНК, которые служат посттранскрипционными регуляторами экспрессии генов. Так, микроРНК регулируют экспрессию многих генов, поэтому нарушения в слаженной биологической системе могут приводить к нарушению функционирования многих органов и систем (возможно, именно поэтому АСК эффективна для профилактики некоторых онкологических заболеваний, например, колоректального рака), включая сердечно-сосудистую (гипертрофия миокарда левого желудочка, ИБС и др.) [9, 11].

Именно поэтому микроРНК предлагали использовать в качестве биомаркеров острого инфаркта миокарда (ИМ), однако наличие их в тканях сердца на всех стадиях развития ИМ могло затруднять диагностику. Следует отметить, что одни и те же микроРНК содержатся как в нормально функционирующем сердце, так и при гипертрофии миокарда (в данном случае это адаптационно-приспособительная реакция организма, которая помогает сердечной мышце в дальнейшем продолжать нормально функционировать) [11]. Кроме того, микроРНК рассматривают как возможный маркер резистентности к АСК, и в некоторых исследованиях прием низких доз АСК ассоциировался с наличием резистентности в зависимости от пола (у мужчин был более высокий риск возникновения ВТЭ, чем у женщин), возраста (риск увеличивался с возрастом). Резистентность к АСК в целом рассматривается как неспособность АСК снижать продукцию тромбоксана А₂ тромбоцитами, а также может

быть связана с несоблюдением пациентом режима или дозировки принимаемого препарата, избыточным приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), генетическими особенностями, быстрым обновлением тромбоцитарной массы и другими причинами, влияющими на активацию тромбоксана A_2 [8].

Использование АСК у пациентов с повышенным риском развития ССЗ в качестве первичной профилактики представляет предмет дискуссий, поскольку данный препарат увеличивает риск кровотечения, особенно если у пациента имеются иные ФР, способные привести к кровотечению [12, 13]. К таким ФР относят наличие в анамнезе желудочно-кишечных кровотечений (ЖКК) или язвенной болезни, кровотечения из других источников, возраст старше 70 лет, тромбоцитопению, коагулопатию, хроническую болезнь почек, использование иных препаратов, способных привести к кровотечению, таких как антикоагулянты, НПВП.

Европейская ассоциация специалистов по сердечно-сосудистой профилактике и реабилитации (European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation – EACPR) не рекомендует использование АСК у пациентов без ССЗ или цереброваскулярных заболеваний из-за высокого риска развития геморрагических осложнений [14].

Кроме геморрагических осложнений, при применении АСК возможно развитие лекарственной гиперчувствительности, кожным проявлением которой служит псевдоаллергическая крапивница – неспецифическая реакция, клинически идентичная истинной аллергической крапивнице. В отличие от истинной аллергической реакции, при псевдоаллергической крапивнице отсутствуют антитела и иммунные Т-лимфоциты. Такая реакция может возникнуть даже при первом введении АСК в организм в результате ингибирования ЦОГ-1, что приводит к накоплению продуктов синтеза липооксигеназы, в основном лейкотриена D_4 , который повышает проницаемость сосудистой стенки [15]. Распространенность псевдоаллергической крапивницы, вызванной приемом АСК, колеблется от 0,07 до 0,2% [16].

У пациентов, страдающих истинной хронической идиопатической крапивницей, после применения АСК риск обострения крапивницы, по данным разных исследований, составляет от 2–4,1% [15] до 20–30% [16]. Такой широкий диапазон статистических данных свидетельствует о недостаточном изучении проблемы. Доказано, что пациенты с хронической идиопатической крапивницей более подвержены риску развития язвенной болезни, который дополнительно увеличивается при назначении АСК [17]. В связи с изложенным назначение АСК для профилактики ССЗ пациентам, страдающим истинной хронической идиопатической крапивницей, возможно только при тщательном сопоставлении рисков и поль-

зы. Ассоциации между длительным применением АСК и развитием злокачественных образований кожи противоречивы [18, 19]. Данная тема нуждается в системном анализе, обширных исследованиях, включая слепые рандомизированные.

Результаты последнего пересмотра рекомендаций по первичной профилактике ССЗ с применением АСК были основаны на трех крупных рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях ARRIVE (Aspirin to Reduce Risk of Initial Vascular Events), ASPREE (Aspirin in Reducing Events in the Elderly), ASCEND (ASian Collaboration for Excellence in Non-Communicable Disease), которые выявили отсутствие пользы от применения АСК, поскольку риск кровотечений был выше, чем профилактическая эффективность препарата.

В исследовании ASCEND плацебо или АСК в дозе 100 мг назначались пациентам с диагнозом СД без сердечно-сосудистых осложнений (ССО), что привело не только к снижению риска серьезных ССО у пациентов, но и к увеличению частоты развития клинически значимых кровотечений [12].

СД 2-го типа значительно повышает риск развития ССЗ, что может быть связано с повышенной активностью тромбоцитов. И если применение двухкомпонентной антиагрегантной терапии (ДАТ) при остром коронарном синдроме и СД было оправдано как в краткосрочной, так и долгосрочной перспективе, то первичная профилактика ССЗ у пациентов с СД остается спорной темой [20]. Например, неоднозначные результаты были получены в исследовании THEMIS (The Effect of Ticagrelor on Health Outcomes in diabEtes Mellitus patients Intervention Study), целью которого была оценка преимущества и риска сочетанного применения тикагрелора (лучший прогноз был при использовании дозы 60 мг) и низких доз АСК у пациентов в возрасте старше 50 лет с установленной стабильной стенокардией без предшествующих ССО. Для сравнения пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от принимаемых препаратов: тикагрелор/АСК и АСК/плацебо (АСК в дозе 75–150 мг). В результате такие ССО, как ИМ и инсульт в группе пациентов, принимающих тикагрелор и АСК, отмечались значительно реже (2,8 и 1,6% соответственно), чем в группе АСК и плацебо (3,4 и 2% соответственно). Несмотря на статистически значимые результаты по снижению риска развития ССО, в группе пациентов, принимающих тикагрелор и АСК, значительно увеличивалась частота кровотечений, вследствие которых пациенты прекращали принимать препарат, по сравнению с контрольной группой (6,9 и 0,8% соответственно) [21]. Именно поэтому в новых рекомендациях от 2019 г. по СД, предиабету и ССЗ Европейского общества кардиологов и Европейской ассоциации по изучению СД предусмотрено назначение АСК в качестве

первичной профилактики пациентам с СД только в случае высокого и очень высокого риска и в отсутствие противопоказаний (класс рекомендаций IIb, уровень доказательности A). При этом пациентам с высоким риском ЖKK рекомендовано одновременно принимать ингибиторы протонного насоса (класс рекомендаций IIa, уровень доказательности A). У пациентов со средним риском и СД прием АСК не рекомендован (класс рекомендаций III, уровень доказательности B) [22].

Открытое рандомизированное исследование JPAD (Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis With Aspirin for Diabetes) с участием 2539 пациентов с СД 2-го типа и без ССЗ показало, что низкие дозы АСК не влияют на риск возникновения ССЗ, но увеличивают вероятность ЖKK, что ограничивает его применение для первичной профилактики [23].

Польза применения АСК у пациентов с низким риском развития ССЗ (10-летний риск развития ИБС менее 10%) оценивалась в исследовании ARRIVE. В результате было выявлено, что разница между группой пациентов, принимавших АСК, и группой пациентов, принимавших плацебо, оказалась незначительной. ЖKK встречались в группе пациентов, принимавших АСК, значительно чаще, чем в группе пациентов, принимавших плацебо ($p=0,0007$), но по развитию ССО в виде ИМ и инсульта различия между группами не наблюдались ($p=0,84$ и $p=0,51$ соответственно) [24].

В исследовании ASPREE, в котором приняли участие лица в возрасте 70 лет и старше, было показано, что количество возникших за период наблюдения ССО в группе плацебо и АСК было сопоставимо, однако частота кровотечений была больше в группе АСК ($p<0,001$) [25].

Следует отметить, что абсолютный риск возникновения ССЗ превосходит риск возникновения кровотечений, и хотя разница между дозой, дающей профилактический эффект, и дозой, способной вызвать у пациента кровотечения, небольшая, количество препарата, необходимое для профилактики ССЗ, остается ниже количества, способного нанести пациенту вред. Многие специалисты придерживаются мнения, что риск негативных явлений у пациентов слишком велик по сравнению с пользой, которую способна принести АСК, в связи с чем следует сосредоточить внимание на других модифицируемых ФР, влияние на которые способно значительно снизить риск развития ССЗ.

Некоторые исследователи, изучая баланс между пользой и вредом от применения АСК, отмечали, что польза от применения АСК в дозе более 100 мг сомнительна, поскольку профилактический эффект низких доз АСК эквивалентен таковому от высоких доз, но при этом риск возникновения кровотечений при применении высоких доз значительно выше [26].

Различные наблюдения, посвященные применению АСК, акцентируют внимание на персонализации профилактики ССЗ у пациента посредством подбора доз с учетом различных специфических факторов, присущих пациенту (в частности, масса тела), но при этом стоит учитывать, что нет данных, доказывающих большую эффективность низких доз АСК у пациентов с низкой массой тела по сравнению с применением АСК у пациентов с более высокой массой тела в той же дозе (согласно результатам исследования ASCEND) [12, 27].

Изучая взаимосвязь различных факторов, влияющих на способность АСК снижать риск развития ССЗ, P. Rothwell и соавт. [28] продемонстрировали прямое влияние на эффективность АСК таких факторов, как масса тела пациента и доза препарата. При использовании АСК в дозе 75–100 мг у пациентов с массой тела 50–69 кг наблюдалась способность данного препарата уменьшать риск развития ССЗ. При массе тела пациента 70 кг и более не только снижалась эффективность АСК, но и увеличивалось количество фатальных осложнений при впервые возникшем ССЗ. Более высокие дозы АСК (325 мг) у пациентов данной группы, напротив, способствовали снижению риска развития ССЗ, при этом значительной пользы от приема препарата не отмечалось. У лиц с массой тела менее 50 кг при применении АСК в дозе 75–100 мг авторы отмечают повышение общей смертности. Исследование P. Rothwell и соавт. продемонстрировало прямую связь между риском возникновения кровотечения, применяемой дозой АСК и массой тела пациента.

Таким образом, использование АСК в первичной профилактике ССЗ у пациентов старше 70 лет сопряжено с высоким риском возникновения кровотечений (класс рекомендаций III, уровень доказательности B) [13]. При этом польза применения АСК у пациентов моложе 40 лет не доказана, что не позволяет сделать выводы относительно соотношения риска и пользы от приема АСК у пациентов данного возраста (класс рекомендаций III, уровень доказательности C) [29]. Исследование ARRIVE, посвященное применению АСК у пациентов с низким риском развития ССЗ, не выявило явных преимуществ в использовании АСК у пациентов с низким риском, из чего следует, что назначение АСК пациентам данной группы не оправдано.

Первичная профилактика ССЗ за счет назначения АСК может быть рациональной только у лиц с малым риском развития кровотечений и большей пользой в предотвращении ССО.

Известно, что пациенты с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) имеют высокий риск развития ССЗ и внезапной смерти, в связи с чем вызывает интерес первичная профилактика и у таких пациентов. АСК снижает воспаление в легочной ткани по-

средством уменьшения уровня фибриногена, α -фактора некроза опухоли, интерлейкина-6, высокочувствительно-го С-реактивного белка и миелопероксидазы.

В исследовании APPLE COPD-ICON2 (Anti-platelet Therapy in the Primary Prevention of Cardiovascular Disease in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease) в течение 6 мес одной группе пациентов ($n=25$) назначается АСК (75 мг в день), 2-й группе ($n=25$) – плацебо, 3-й группе ($n=25$) – тикагрелор (90 мг 2 раза в день), 4-й группе ($n=25$) – ДАТ (АСК и тикагрелор). Основная цель исследования – оценка реакции тромбоцитов на антиагрегантную терапию у пациентов с ХОБЛ. Исследуется динамика спирометрии, форсированной жизненной емкости легких, жесткости сосудистой стенки и толщины интимы-медии сонных артерий. Критерии включения: спирометрия с объемом форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) $<80\%$ и отношение $ОФВ_1$ к жизненной емкости легких $<70\%$ от прогнозируемого; курение в анамнезе более 10 лет (включались и недавно бросившие курильщики с длительностью курения более 10 лет); возраст старше 18 лет. Главным критерием исключения служит прием антиагрегантной и антикоагулянтной терапии вне зависимости от заболевания. Конечные точки: повторная госпитализация, стенокардия, кровотечения, ИМ или смерть в течение 6 мес проведения исследования. Результаты данного исследования помогут детальнее по-

нять изменение риска развития ССЗ у пациентов с ХОБЛ в зависимости от проводимой первичной профилактики и оценить скорость ответа на антитромбоцитарную терапию [30, 31].

Таким образом, применение АСК у пациентов имеет как преимущества, так и недостатки. Назначение данного препарата у пациентов с низким риском возникновения ССЗ не рекомендовано из-за превалирования риска над пользой. В то же время АСК у пациентов с высоким риском развития ССЗ снижает этот риск. Следует также учитывать риск возникновения кровотечений у пациента на фоне приема АСК, поскольку данный препарат способен многократно увеличить риск его возникновения на фоне состояний, ассоциированных с большим риском кровотечений. В качестве первичной профилактики АСК следует использовать только у пациентов в возрасте от 40 до 70 лет с низким риском возникновения кровотечений и повышенным риском возникновения ССЗ, поскольку наибольшая польза от применения препарата и наименьшее количество осложнений наблюдаются именно у пациентов данной возрастной группы.

Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует у всех авторов.

Статья поступила 28.10.19

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Shalnova S.A., Drapkina O.M. The Trends of Cardiovascular and Cancer Mortality in Russian Men and Women from 2000 to 2016 years. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2019;15(1):77–83. [Russian: Шальнова С.А., Драпкина О.М. Тренды смертности от болезней системы кровообращения и злокачественных новообразований у российских мужчин и женщин 2000–2016 гг. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2019;15(1):77–83]. DOI: 10.20996/1819-6446-2019-15-1-77-83
- Torre LA, Siegel RL, Ward EM, Jemal A. Global Cancer Incidence and Mortality Rates and Trends--An Update. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*. 2016;25(1):16–27. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-15-0578
- Wilson L, Bhatnagar P, Townsend N. Comparing trends in mortality from cardiovascular disease and cancer in the United Kingdom, 1983–2013: joinpoint regression analysis. *Population Health Metrics*. 2017;15(1):23. DOI: 10.1186/s12963-017-0141-5
- Federal State Statistics Service. Health in Russia. 2017. Statistical book. -M.: Rosstat; 2017. - 170 p. [Russian: Федеральная служба государственной статистики (Росстат). Здравоохранение в России. 2017. Статистический сборник. - М.: Росстат, 2017. - 170с. Доступно на: http://www.gks.ru/free_doc/doc_2017/zdrav17.pdf]. ISBN 978-5-89476-448-1
- Kotseva K, Wood D, De Backer G, De Bacquer D, Pyörälä K, Keil U et al. EUROASPIRE III: a survey on the lifestyle, risk factors and use of cardio-protective drug therapies in coronary patients from 22 European countries. *European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation*. 2009;16(2):121–37. DOI: 10.1097/HJR.0b013e3283294b1d
- Galyavich A.S., Khairullin R.N., Baleeva L.V., Sleiter M., Akimova S.V., Galimzyanov A.F. et al. Risk factors of coronary artery disease in 27425 outpatients. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(6):23–6. [Russian: Галявич А.С., Хайруллин Р.Н., Балеева Л.В., Слейтер М., Акимова С.В., Галимзянов А.Ф. и др. Факторы риска ишемической болезни сердца у 27425 амбулаторных пациентов. Российский Кардиологический Журнал. 2019;24(6):23–6]. DOI: 10.15829/1560-4071-2019-6-23-26
- Balanova Yu.A., Shalnova S.A., Imaeva A.E., Kapustina A.V., Muromtseva G.A., Evstifeeva S.E. et al. Prevalence, Awareness, Treatment and Control of Hypertension in Russian Federation (Data of Observational ESSE-RF-2 Study). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2019;15(4):450–66. [Russian: Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Имаева А.Э., Капустина А.В., Муромцева Г.А., Евстифеева С.Е. и др. Распространенность артериальной гипертензии, охват лечением и его эффективность в Российской Федерации (данные наблюдательного исследования ЭССЕ-РФ-2). Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2019;15(4):450–66]. DOI: 10.20996/1819-6446-2019-15-4-450-466
- Starodubov V.I., Dvornikov A.S., Shevchenko A.G., Lopakov K.V. Prospects for earlier detection of diseases based on the results of the survey of Internet users about their attitude to prevention. *Social aspects of public health*. 2011; 3 (19):1–13. [Russian: Стародубов В.И., Дворников А.С., Шевченко А.Г., Лопак К.В. Перспективы более раннего выявления заболеваний по результатам опроса пользователей интернет об их отношении к профилактике. Социальные аспекты здоровья населения. 2011; 3 (19):1–13].
- Mekaj A, Mekaj Y, Daci F. New insights into the mechanisms of action of aspirin and its use in the prevention and treatment of arterial and venous thromboembolism. *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 2015;11:1449–56. DOI: 10.2147/TCRM.S92222
- Paseban M, Marjaneh RM, Banach M, Riahi MM, Bo S, Sahebkar A. Modulation of microRNAs by aspirin in cardiovascular disease. *Trends in Cardiovascular Medicine*. 2019;S1050173819301148. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1016/j.tcm.2019.08.005
- Halvorsen S, Andreotti F, ten Berg JM, Cattaneo M, Coccheri S, Marchioli R et al. Aspirin Therapy in Primary Cardiovascular Dis-

- ease Prevention. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;64(3):319–27. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.03.049
12. Romaine SPR, Tomaszewski M, Condorelli G, Samani NJ. MicroRNAs in cardiovascular disease: an introduction for clinicians. *Heart*. 2015;101(12):921–8. DOI: 10.1136/heartjnl-2013-305402
13. ASCEND Study Collaborative Group. Effects of Aspirin for Primary Prevention in Persons with Diabetes Mellitus. *New England Journal of Medicine*. 2018;379(16):1529–39. DOI: 10.1056/NEJMoa1804988
14. García Rodríguez LA, Martín-Pérez M, Hennekens CH, Rothwell PM, Lanás A. Bleeding Risk with Long-Term Low-Dose Aspirin: A Systematic Review of Observational Studies. *PLOS ONE*. 2016;11(8):e0160046. DOI: 10.1371/journal.pone.0160046
15. 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
16. Poriadin G.V. Allergy and immunopathology (immune mechanisms of formation, principles of therapy). -М.: VUNMTS MZ RF;1999. - 282 p. [Russian: Аллергия и иммунопатология (иммунные механизмы формирования, принципы терапии). Под ред. Г.В. Порядина. -М.:ВУНМЦ, 1999. -282с]. ISBN 978-5-89004-087-9
17. Rossini R, Iorio A, Pozzi R, Bianco M, Musumeci G, Leonardi S et al. Aspirin Desensitization in Patients With Coronary Artery Disease: Results of the Multicenter ADAPTED Registry (Aspirin Desensitization in Patients With Coronary Artery Disease). *Circulation: Cardiovascular Interventions*. 2017;10(2):e004368. DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.116.004368
18. Hermans MAW, van der Vet SQA, van Hagen PM, van Wijk RG, van Daele PLA. Low frequency of acetyl salicylic acid hypersensitivity in mastocytosis: The results of a double-blind, placebo-controlled challenge study. *Allergy*. 2018;73(10):2055–62. DOI: 10.1111/all.13445
19. Lichtenberger LM, Burge S. Aspirin use and the risk of malignant melanoma. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2019;80(1):e13. DOI: 10.1016/j.jaad.2018.07.065
20. Qiao Y, Yang T, Gan Y, Li W, Wang C, Gong Y et al. Associations between aspirin use and the risk of cancers: a meta-analysis of observational studies. *BMC Cancer*. 2018;18(1):288. DOI: 10.1186/s12885-018-4156-5
21. Meschia JF, Bushnell C, Boden-Albala B, Braun LT, Bravata DM, Chaturvedi S et al. Guidelines for the Primary Prevention of Stroke: A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014;45(12):3754–832. DOI: 10.1161/STR.0000000000000046
22. Bhatt DL, Fox K, Harrington RA, Leiter LA, Mehta SR, Simon T et al. Rationale, design and baseline characteristics of the effect of ticagrelor on health outcomes in diabetes mellitus patients Intervention study. *Clinical Cardiology*. 2019;42(5):498–505. DOI: 10.1002/clc.23164
23. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *European Heart Journal*. 2020;41(2):255–323. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz486
24. Saito Y, Okada S, Ogawa H, Soejima H, Sakuma M, Nakayama M et al. Low-Dose Aspirin for Primary Prevention of Cardiovascular Events in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: 10-Year Follow-Up of a Randomized Controlled Trial. *Circulation*. 2017;135(7):659–70. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.025760
25. Gaziano JM, Brotons C, Coppolecchia R, Cricelli C, Darius H, Gorelick PB et al. Use of aspirin to reduce risk of initial vascular events in patients at moderate risk of cardiovascular disease (ARRIVE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2018;392(10152):1036–46. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31924-X
26. McNeil JJ, Nelson MR, Woods RL, Lockery JE, Wolfe R, Reid CM et al. Effect of Aspirin on All-Cause Mortality in the Healthy Elderly. *New England Journal of Medicine*. 2018;379(16):1519–28. DOI: 10.1056/NEJMoa1803955
27. Guirguis-Blake JM, Evans CV, Senger CA, O'Connor EA, Whitlock EP. Aspirin for the Primary Prevention of Cardiovascular Events: A Systematic Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Annals of Internal Medicine*. 2016;164(12):804–13. DOI: 10.7326/M15-2113
28. McNeil JJ, Wolfe R, Woods RL, Tonkin AM, Donnan GA, Nelson MR et al. Effect of Aspirin on Cardiovascular Events and Bleeding in the Healthy Elderly. *New England Journal of Medicine*. 2018;379(16):1509–18. DOI: 10.1056/NEJMoa1805819
29. Rothwell PM, Cook NR, Gaziano JM, Price JF, Belch JFF, Roncaglioni MC et al. Effects of aspirin on risks of vascular events and cancer according to bodyweight and dose: analysis of individual patient data from randomised trials. *The Lancet*. 2018;392(10145):387–99. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31133-4
30. Bibbins-Domingo K, on behalf of the U.S. Preventive Services Task Force. Aspirin Use for the Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Colorectal Cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Annals of Internal Medicine*. 2016;164(12):836–45. DOI: 10.7326/M16-0577
31. Kunadian V, Chan D, Ali H, Wilkinson N, Howe N, McColl E et al. Antiplatelet therapy in the primary prevention of cardiovascular disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease: protocol of a randomised controlled proof-of-concept trial (APPLE COPD-ICON 2). *BMJ open*. 2018;8(5):e020713. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-020713
32. Kunadian V, Wilson N, Stocken DD, Ali H, McColl E, Burns G et al. Antiplatelet therapy in the primary prevention of cardiovascular disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled proof-of-concept trial. *ERJ Open Research*. 2019;5(3):00110–2019. DOI: 10.1183/23120541.00110-2019

Шелемехов А. Е., Баталов Р. Е., Роговская Ю. В., Гусакова А. М., Попов С. В., Хлынин М. С.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт кардиологии»,

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

КАТЕТЕРНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ И ВОСПАЛЕНИЕМ МИОКАРДА

Представлены современные данные о фибрилляции предсердий, подходах к терапии и возможности интервенционного способа лечения больных. Приведены данные о воспалительном поражении сердца и его взаимосвязи с аритмией.

Ключевые слова Радиочастотная абляция; фибрилляция предсердий; миокардит; эндомиокардиальная биопсия; эффективность

Для цитирования Shelemekhov A. E., Batalov R. E., Rogovskaya Ju. V., Gusakova A. M., Popov S. V., Khlynyn M. S. Catheter Treatment of Patients With Atrial Fibrillation and Myocardial Inflammation. *Kardiologiia*. 2020;60(3):102–110. [Russian: Шелемехов А. Е., Баталов Р. Е., Роговская Ю. В., Гусакова А. М., Попов С. В., Хлынин М. С. Катетерное лечение пациентов с фибрилляцией предсердий и воспалением миокарда. *Кардиология*. 2020;60(3):102–110.]

Автор для переписки Шелемехов Алексей Евгеньевич. E-mail: SmartSokol@mail.ru

Фибрилляция предсердий (ФП) – наджелудочковая аритмия, которая характеризуется высокочастотными (400–600 в минуту), нерегулярными и нескоординированными сокращениями предсердий. ФП – одна из самых распространенных аритмий, которая регистрируется у 1,5% населения [1]. Исследования Framingham Heart Study и Cardiovascular Heart Study показали, что распространенность ФП среди пациентов в возрасте моложе 64 лет составляет 3,1 случая на 1000 человек в год у мужчин и 1,9 – у женщин, резко увеличиваясь с возрастом пациентов, и достигает 31,4–38,0 промилле у 80-летних пациентов [2]. Более того, наличие ФП приводит к увеличению риска смерти среди кардиологических пациентов в 2 раза, внезапной смерти в 1,3 раза, развитию тромбоэмболических осложнений, в частности инсульта, в 5 раз, сердечной недостаточности (СН) – в 3,4 раза [3].

У большинства больных ФП неуклонно прогрессирует в персистирующую или постоянную форму. Достигнуты определенные успехи в изучении естественного течения ФП – от стадии, не имеющей клинических проявлений, до конечной, представляющей собою необратимую аритмию, ассоциирующуюся с развитием тяжелых сердечно-сосудистых осложнений [4].

Этиология и патогенез ФП остаются до конца не изученными. Аритмия является либо симптомом, либо осложнением основного заболевания. Наиболее распространенными заболеваниями, которые могут привести к возникновению ФП, в настоящее время принято считать гипертоническую болезнь, ишемическую болезнь сердца (ИБС), заболевания щитовидной железы, врожденные и приобретенные клапанные пороки сердца, структурные генетические заболевания сердца (гипертрофическая, дилатационная кардиомиопатия), ревматизм. Помимо указанных заболеваний, также имеются

факторы риска (ожирение, сахарный диабет, апноэ во сне, хроническая болезнь почек), которые в совокупности могут привести к развитию ФП [5]. К сожалению, у отдельных пациентов с ФП не удается установить основное заболевание, которое могло бы привести к развитию аритмии, поэтому она называется «идиопатическая» [6]. Согласно современным рекомендациям, данный термин является условным, так как для выявления возможной причины требуется тщательное обследование пациентов.

В современной литературе выделяют два основных фактора, необходимых для возникновения ФП: первый – триггер или пусковой механизм, второй – субстрат, которым является измененный под действием фиброза, воспаления или амилоидоза участок предсердного миокарда, способный поддерживать аритмию.

Чаше всего определить, что служит триггером у конкретного пациента и с помощью каких механизмов поддерживается аритмия, в повседневной практике весьма затруднительно. Более того, стандартные методы обследования не позволяют в достаточной степени оценить состояние предсердного миокарда, в котором развивается и поддерживается фибрилляция. Пароксизмальная ФП у большинства пациентов появляется в результате возникновения частой предсердной эктопической активности. В исследовании С. Kolb и соавт. во время длительного мониторирования электрокардиограммы с использованием 12-канального регистратора было установлено, что в 93% случаев пароксизмы ФП индуцировались частой наджелудочковой экстрасистолой, а у 6,4% пациентов этому предшествовало типичное трепетание предсердий (ТП) [7]. В 80–94% случаев эктопические очаги определяются в левом предсердии (ЛП), в устьях легочных вен (ЛВ), на 2–4 см внутрь основной ЛВ или одной из ее проксимальных ветвей [8]. Возможным источни-

ком развития патологической активности в АВ некоторые авторы называют интерстициальные клетки Кахала (Interstitial cell of Cajal, ICC), которые способны выступать в качестве пейсмекеров. Так, в небольшом исследовании у 3 из 8 пациентов в устьях АВ были обнаружены клетки данного типа, причем у пациентов с ФП средняя плотность распределения была гораздо выше (0,6 клеток/3 мм² у пациентов без ФП против 14,6 клеток/3 мм² у пациентов с аритмией) [9]. К тому же анатомия АВ и их устьев имеет большое значение в развитии патологической импульсации. Экспериментальные исследования показали, что антральная часть АВ имеет сложную архитектуру, которая заключается в поперечной исчерченности мышечными пучками миокарда ЛП мышечной муфты АВ, в результате чего формируется сеть из круговых, продольно и косо ориентированных мышечных волокон. Такая структура может облегчить развитие микро-re-entry и в дальнейшем привести к возникновению аритмии [10]. Данные эктопические очаги способствуют возникновению ФП, вызывая как re-entry в предсердном миокарде, так и быстрые наджелудочковые тахикардии, которые вызывают электрическое ремоделирование предсердий и создают субстрат для развития ФП.

Доказано, что решающее значение для инициации и поддержания ФП имеют как электрофизиологические изменения, так и анатомический субстрат. Термин «электрическое ремоделирование» относится к изменениям в экспрессии генов ионных каналов, что приводит к изменению электрофизиологических свойств в виде укорочения эффективного рефрактерного периода (ЭРП) и потере скорости адаптации в ответ даже на краткий эпизод быстрой предсердной тахикардии, способствуя тем самым появлению множества волн re-entry и повышению вероятности возникновения и поддержания ФП. Но одно лишь электрическое ремоделирование не может в достаточном объеме объяснить развитие устойчивой формы ФП.

Механизмы развития ФП – одни из ключевых в понимании ее возникновения. Однако вторым не менее важным моментом является понимание изменений, происходящих в предсердном миокарде (субстрате) как до аритмии, так и после возникновения ФП. Многими исследователями доказано, что результат этих изменений заключается в нарушении проведения по предсердиям (чаще его замедление), появлении дисперсии рефрактерности, развитии фиброза.

Органические заболевания сердца могут вызывать структурное ремоделирование предсердий и желудочков. В предсердиях этот процесс обусловлен пролиферацией и дифференцировкой фибробластов в миофибробласты, повышенным отложением коллагена и других составляющих соединительной ткани и фиброзом. Все это приводит к электрической диссоциации мышечных пучков и неод-

нородности проведения, тем самым способствуя развитию и сохранению ФП [11]. В ряде работ показано, что степень фиброза имеет выраженную корреляцию с наличием и продолжительностью ФП, и пациенты, страдающие аритмией, имеют в 3–5 раз большую степень фиброза [12]. Важную роль в развитии ФП играют характер и вид фиброза, и заболевание, которое стало причиной его развития. В литературе имеются данные, что у пациентов с ИБС без ФП в биоптатах различных отделов предсердий определялся незначительный периваскулярный фиброз (1–2 балла), который равномерно распределялся во всех изучаемых отделах, относительная площадь фиброза была от 5 до 8%. У пациентов с ИБС с пароксизмальной и постоянной ФП документирован мелкоочаговый, периваскулярный, перимускулярный и «фиброз-оплетка». Относительная площадь фиброза в изучаемых зонах предсердий при постоянной ФП была статистически значимо выше, чем у больных ИБС без ФП. Площадь фиброза у всех пациентов с ИБС была выше при наличии ФП. У пациентов с ревматизмом с пароксизмальной и постоянной ФП определялся мелкоочаговый, периваскулярный, перимускулярный фиброз и «фиброз-оплетка», при этом при сравнении с пациентами с ИБС с аритмией общая площадь была больше у больных ревматизмом. Таким образом, при ФП, как на фоне ревматизма, так и на фоне ИБС, в предсердиях наблюдаются мелкоочаговый и диффузный, периваскулярный и перимускулярный кардиосклероз, а также «фиброз-оплетка». При этом последний вид фиброза более выражен при ревматизме. Больные с ревматизмом отличаются также более распространенным, грубоволокнистым фиброзом и гиалинозом [13]. Но при этом в литературе отсутствуют данные о гистологической картине у пациентов с «идиопатической» формой ФП.

Известно, что фиброз миокарда является независимым фактором риска рецидива ФП и прогрессирования течения заболевания, так как приводит к структурному ремоделированию миокарда, и как следствие, развитию и прогрессированию аритмии, а также ассоциируется с развитием рецидивов после интервенционного лечения. К развитию фиброза приводят любые структурные заболевания сердца, а также воспалительные процессы, в том числе аутоиммунного характера [14].

Фиброз является особой чертой аритмогенного структурного ремоделирования. Фиброз ткани – это результат накопления фрагментов фибриллярного коллагена, которое происходит чаще всего вследствие воздействия патологического процесса, который приводит к необратимым повреждениям тканей с сопутствующим реактивным фиброзом и последующему интерстициальному растяжению [15, 16]. Основными клетками, отвечающими за формирования фиброза, являются сердечные фибробласты. В течение длительного периода считалось, что в сердце фибробласты играют пассивную роль, одна-

ко многими исследователями показано, что фибробласты принимают активное участие в формировании окружения кардиомиоцитов [17].

Распространение интерстициального фиброза изменяет и перестраивает структуру соединения предсердных миоцитов и изменяет взаимодействие между клетками. Неоднородные локальные нарушения проводимости, в том числе внутрисердечные блокады и замедление проводимости, за счет изменения рефрактерности разных участков миокарда возникают в результате сочетания нормальных и пораженных предсердных волокон с местными результатами фиброза. Кроме того, фиброз предсердной ткани может способствовать развитию эктопических водителей ритма и поздних потенциалов в результате неоднородного проведения стимулов, а также может привести к колебаниям мембранного потенциала. Таким образом, фиброз предсердий может превращать однородную активность предсердий в неоднородную, непоследовательную и фрагментированную. Известно, что предсердная ге-entr-аритмия способствует нарушению предсердной проводимости в соседних участках предсердий с разными ЭРП, и при распространении интерстициального фиброза предсердий может увеличиваться восприимчивость к ФП.

В результате патологического воздействия на миокард предсердий (стресс, ишемия, воспаление и т. д.) происходит его ремоделирование. Ремоделирование ЛП – физиологический процесс адаптивной регуляции кардиомиоцитов в порядке поддержания гомеостаза против внешних стрессов [18]. Тип и объем ремоделирования напрямую зависят от степени растяжения ЛП и продолжительности «стрессов». Адаптивный ответ может появиться как на ионном, так и геномном уровне через короткое время (в течение 30 мин воздействия стресса) [19]. На клеточном уровне это обычно обратимая гистерезисная средняя продолжительности с возвратом в нормальное состояние в течение 1 нед. Как правило, необратимыми процессами на клеточном уровне или внеклеточном матриксе являются апоптоз и фиброз [20]. Так, одним из признаков ремоделирования ряд авторов считают сокращение количества телоцитов, интерстициальных клеток, подобных клеткам Кахаля, которые участвуют в гетероклеточных контактах и функционируют как механорецепторы/преобразователи, являясь ключевыми участниками сердечной регенерации и аритмогенеза [21–23]. А. Б. Митрофанова и соавт. в своей работе показали, что в рабочем миокарде ЛП у пациентов с ФП и без нее было доказано наличие телоцитов. При этом количество интерстициальных пейсмейкерных клеток у пациентов с длительно персистирующей ФП было в 3 раза достоверно меньше, чем у пациентов без нее, и имело значимые отрица-

тельные корреляционные связи как с наличием данного нарушения ритма, так и с длительностью и характером аритмии [24].

Другим патологическим процессом, способным приводить к формированию субстрата аритмии, служит амилоидоз предсердий, который у пациентов с ФП является более частой гистологической находкой, чем у пациентов с синусовым ритмом. Изолированный предсердный амилоидоз вызывает необратимое ремоделирование предсердий и встречается чаще у пожилых и пациентов с более длительным анамнезом ФП [25]. Доказано, что телоциты играют большую роль в амилоидогенезе, так как их телоциты окружают очаги внеклеточного амилоида и приводят к формированию амилоидных отложений [26].

Выявление морфологического субстрата ФП – весьма актуальная проблема, поскольку за счет воздействия на один из этиологических факторов развития аритмии можно повлиять на тактику ведения больных и повысить эффективность интервенционного лечения [27].

Одной из возможных причин развития ФП вследствие повреждения кардиомиоцитов и дальнейшего развития фиброзных изменений служит воспаление, вызываемое как вирусными, так и другими агентами (бактерии, грибковая инфекция и др.), которое приводит к повреждению миокарда за счет прямого цитопатического действия либо опосредованно за счет образования антител с перекрестной реакцией к структурам миокарда, что приводит к развитию распространенного фиброза миокарда [28]. Миокардит – воспалительное поражение миокарда, вызванное инфекционными, токсическими или аллергическими воздействиями, определяемое по установленным гистологическим, иммунологическим и иммуногистохимическим критериям [29]. Кроме того, к проявлениям миокардита относятся воспалительная кардиомиопатия (миокардит, ассоциированный с дисфункцией сердца) и, как следствие, дилатационная кардиомиопатия – исход миокардита, сопровождающийся дилатацией и нарушением функции левого или обоих желудочков [30].

Согласно данным литературы, частота развития воспалительных заболеваний варьирует в зависимости от пола, возраста и расовой принадлежности [31, 32]. Из-за большого многообразия вариантов течения, стертой клинической картины и отсутствия специфических симптомов распространенность миокардита серьезно недооценивается. Кроме того, достоверно известно, что частота возникновения миокардитов составляет от 20 до 30% от всех некоронарогенных заболеваний сердца, а у лиц, умерших в возрасте моложе 35 лет от неустановленных причин, при аутопсии миокардит обнаруживается в 42% случаев [33]. Наиболее часто воспалительные изменения были ассоциированы с вирусной инфекцией различной

этиологии. Иммуногистохимические исследования и полимеразная цепная реакция показали, что наиболее часто в миокарде обнаруживаются энтеровирусы, аденовирусы, парвовирусы В19, вирус простого герпеса 1, 2 и 6-го типов, цитомегаловирусы, вирус Эпштейна–Барр [34, 35].

Одним из первых исследователей, который описал наличие морфологических изменений в миокарде у пациентов с различными видами аритмий, не имевших клинических проявлений других сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), был Y. Kobayashi [36]. Немного позднее A. Frustaci и соавт. исследовали гистологические препараты левого желудочка у пациентов с идиопатической формой ФП. В этой работе они показали, что при исследовании биоптатов миокарда у 70% пациентов с изолированной ФП выявляется инфильтрация миокарда иммунокомпетентными клетками, из них в 80% случаев имеют критерии активного лимфоцитарного миокардита [37]. Затем последовали работы по изучению биопсийного материала, взятого из ЛП, а также бивентрикулярной биопсии у пациентов с идиопатической ФП, подтвердившие высокую распространенность миокардита в предсердиях и желудочках. В исследовании K. Nanthakumar и соавт. были изучены биоптаты пациентов, умерших от внезапного приступа аритмии: в 50% случаев воспалительные инфильтраты были расположены в основном вокруг устьев АВ [38].

Воспалительные изменения, протекающие в предсердиях, менее опасны и не могут служить первичной причиной внезапной кардиальной смерти или СН. В то же время предсердия по сравнению с желудочками более уязвимы в отношении фиброза и разрастания соединительной ткани ввиду меньшей массы миокарда, что в итоге приводит к анизотропности распространения возбуждения и появлению предсердных тахикардий [14].

Взаимосвязь воспаления и ФП заключается в том, что каскад воспалительных реакций оказывает повреждающее действие на кардиомиоциты, интерстициальную структуру и проводящую систему миокарда [39]. Кроме того, активация рецепторов альфа-фактора некроза опухоли (альфа-ФНО), интерлейкина-1-бета (ИЛ-1-бета), интерлейкина-6 (ИЛ-6) и тканевого фактора роста-бета-1 стимулирует образование и отложение коллагена посредством активации миофибробластов, что приводит к увеличению фиброза и гипертрофии кардиомиоцитов, затем становясь аритмогенным субстратом [40].

Возможность возникновения аритмии под действием медиаторов воспаления стала основой целого ряда исследований, посвященных воспалительной теории аритмогенеза [41]. Первое клиническое исследование, посвященное изучению С-реактивного белка (СРБ) у пациентов с ФП, результаты которого были опубликованы в 2001 г., продемонстрировало более высокий уровень СРБ у па-

циентов с ФП в сравнении с лицами, имеющими синусовый ритм [42]. Кроме того, у пациентов с постоянной формой ФП высокий уровень СРБ был выше, чем у пациентов с пароксизмальной формой аритмии. В исследовании T. Watanabe и соавт. было отмечено, что чем больше длительность эпизода ФП, тем выше уровень СРБ и больше размеры ЛП, что свидетельствует в поддержку взаимосвязи между тяжестью ФП, воспалением и структурным ремоделированием [43]. При этом механизм увеличения содержания СРБ в периферической крови при ФП остается неизвестным. Предполагают, что это связано с активной местной воспалительной реакцией в миокарде предсердий. В другом исследовании авторами был выявлен повышенный уровень ИЛ-6 у больных с ФП по сравнению с группой здоровых лиц [44].

Воспаление при ФП изучалось многими авторами. Наличие воспалительных изменений в миокарде оценивалось с помощью исследования биохимических показателей: СРБ, антитела к кардиомиоцитам и проводящей системе сердца, альфа-ФНО, антинуклеарный фактор [45, 46]. В результате исследований получены достоверные данные о повышении уровней воспалительных маркеров, но большинство исследуемых параметров не были специфичными для миокарда. В работе некоторых авторов показано, что гистологические признаки хронического воспаления, влияющего на миокард желудочков, тесно связаны с ФП и демонстрируют значительную корреляцию со степенью фиброза, который не может быть объяснен влиянием основного или сопутствующего заболевания [47].

Так как клиническая картина воспаления миокарда разнообразна, диагностика воспалительных изменений в миокарде представляет сложный вопрос для практикующего врача. Клинические признаки, результаты лабораторных и инструментальных исследований помогают только предположить миокардит [30, 48]. В большинстве случаев миокардит является диагнозом исключения. Существует систематический подход к диагностике воспалительного поражения сердца и постановке диагноза миокардита у пациентов с остро развившимися и длительно персистирующими признаками кардиальной патологии (стенокардия, нарушения ритма сердца, СН). Диагностические критерии миокардита можно разделить на клинические (анамнез, наличие связи с инфекцией, данные физического обследования и т.д.) и инструментальные критерии (оценка лабораторных показателей, данных эхокардиографии, магнитно-резонансной томографии сердца, коронарографии и т.д.). Наличие более одного клинического и более одного диагностического инструментального критерия позволяет установить диагноз миокардита [30].

Однако при всем многообразии диагностических показателей все они являются неспецифичными для воспалительного поражения миокарда, так как заболевание может носить характер как остро развившейся патологии, так и хронического персистирующего течения. Только их совокупность при исключении других возможных заболеваний может служить основанием для постановки диагноза миокардита.

Единственным достоверным способом диагностики гистологических изменений, в том числе воспалительного характера, является эндомиокардиальная биопсия (ЭМБ) [49], но показания к проведению данного исследования строго ограничены, а само выполнение исследования в отсутствие достаточного опыта сопряжено с высоким риском развития осложнений [50]. Верификация миокардита проводится в соответствии с Марбургским соглашением от 1997 г. и применением Далласских критериев. В то же время данные критерии имеют ряд недостатков:

- не рассматривается характеристика воспалительных клеток с помощью иммуногистохимического исследования и количества фиброза;
- не уточняется тип и степень повреждения миоцитов;
- воспалительные инфильтраты, отличные от лимфоцитов, только упоминаются (т. е. лимфоцитарный, эозинофильный, полиморфный, гигантоклеточный и гранулематозный миокардит);
- нет возможности установить динамику воспалительного процесса в миокарде при однократном исследовании биоптатов.

Поэтому для верификации активного лимфоцитарного миокардита по данным биопсии целесообразно использовать критерии Basso [51] с поправкой на консенсус кардиологов. В нем говорится, что диагноз активного лимфоцитарного миокардита устанавливается при наличии в биоптате Т-лимфоцитов $CD3 > 7$ в 1 мм^2 [48].

Лечение больных с ФП остается сложным вопросом современной кардиологии, так как при выборе методов устранения аритмии требуется учитывать различный спектр как клинических, так и патофизиологических особенностей. В настоящее время разработан интегрированный подход к лечению ФП, включающий лечение основного заболевания, профилактику развития ишемических инсультов с помощью антикоагулянтной терапии и лечение непосредственно самой аритмии.

Долгое время в лечении ФП применялись только антиаритмические препараты (ААП), но ввиду того, что спектр лекарственных средств ограничен, а соблюдение необходимых условий назначения этих препаратов является необходимым условием, так как они имеют ряд противопоказаний и способны оказывать проаритмогенное действие, возникла потребность в разработке новых подходов лечения ФП, в том числе и хирургических.

В течение нескольких лет при проведении открытых хирургических вмешательств на сердце применялись хирургические методы лечения при ФП. Например, операция «коридор», разработанная G. Guiraudon, и операция MAZE, разработанная J. Cox и соавт. в 1991 г. Несмотря на то что данные методы были достаточно эффективными, они сопровождалась массивным повреждением миокарда предсердий за счет большого числа разрезов и имели большое количество осложнений. Однако с того момента, когда M. Haissaguerre и соавт. в 1998 г. разработали и подтвердили в ходе своих наблюдений теорию о спонтанной инициации мерцательной аритмии под воздействием эктопических очагов, возникающих в АВ, в лечении при ФП была открыта новая эпоха катетерного лечения.

Наиболее успешными методами лечения ФП являются интервенционные вмешательства – радиочастотная абляция (РЧА) и криоизоляция АВ, абляция роторов и низкофракционированных электрограмм в ЛП [52]. Радиочастотная изоляция устьев АВ показала достаточно высокую эффективность в сравнении с применением ААП. Данные многих рандомизированных клинических исследований, сравнивавших медикаментозную терапию с РЧА при ФП, показали превосходство абляции в устранении эпизодов ФП и симптомов аритмии [53]. Результаты мета-анализа продемонстрировали ближайшую и отдаленную эффективность РЧА при ФП [54]. При долгосрочном наблюдении предсердная аритмия после однократной процедуры отсутствовала у 54,1% больных с пароксизмальной ФП и у 41,8% с непароксизмальной ФП. При проведении повторных процедур долгосрочная эффективность составила 79,8% [55]. Вместе с тем постоянно совершенствующаяся техника операции, хирургических расходных материалов и навигационных приборов, а также мастерство хирургов позволяют повысить общую эффективность катетерного лечения ФП [56].

Ввиду того что этиология ФП не установлена, а патогенез развития и прогрессирования аритмии многогранен, на эффективность катетерного лечения влияет огромное количество факторов. Исследователи пытаются идентифицировать пациентов, у которых изоляция АВ будет высокоэффективной. К неблагоприятным факторам и предикторам низкой эффективности РЧА относятся персистирующая и длительно персистирующая формы, ожирение, синдром обструктивного апноэ во сне, пожилой возраст, артериальная гипертензия, ИБС, увеличение размеров ЛП более 60 мл, наличие фиброза ЛП и длительность аритмического анамнеза [57–59]. Кроме того, высокочастотная электрическая активация в предсердиях также снижает эффективность изоляции АВ [60].

Однако с помощью этих предикторов не всегда возможно точно прогнозировать эффективность проводимого лечения. Как результат, пациенты с неблагоприят-

ными сопутствующими заболеваниями, расширенным ЛП или упомянутыми факторами риска могут иметь высокоэффективный результат. Поэтому на текущий момент эти критерии могут использоваться не как противопоказание к проведению изоляции АВ, а как способ подбора процедуры и стратегии РЧА. К тому же пока недостаточно изучено влияние воспалительных изменений в миокарде на клиническую эффективность катетерного лечения. Так как самым достоверным способом диагностики и оценки воспалительных изменений миокарда является ЭМБ, возникает проблема отслеживания этих изменений, ввиду того что процедура – инвазивный метод, который характеризуется возможными осложнениями. Поэтому необходимо проводить оценку воспалительного процесса в миокарде с помощью биохимических маркеров воспаления, выбранных на основании патогенетических аспектов развития ФП.

Одним из биохимических маркеров воспаления в миокарде могут быть антитела к тяжелым цепям миозина. Миозин – компонент сократительной структуры всех типов клеток в организме. Основным молекулярным «мотором» всех эукариотических клеток служит миозин II типа [61]. Миозин принимает непосредственное участие в сокращении клетки, а изменение его функции приводит к нарушению сократимости ткани в целом. Во время воспалительного процесса в миокарде образуются аутоантитела ко всем компонентам клеток миокарда. Появление антител к тяжелым цепям миозина кардиомиоцитов приводит к нарушению сократительной функции миокарда в целом, заставляя сокращаться разные участки миокарда с различной скоростью и интенсивностью, что приводит к разобщению сократительной функции. Кроме того, образование комплексов антиген–тяжелые цепи миозина приводит к нарушению процессов фосфорилирования/дефосфорилирования, которые активируют сокращение и расслабление клетки. В результате нарушения этих процессов в цитоплазме кардиомиоцитов образуются свободные ионы Ca^{2+} , их концентрация в цитоплазме увеличивается, что приводит к перегрузке клетки и способствует электрической нестабильности миокарда.

Еще одним компонентом сократительной структуры, на который может воздействовать воспалительный процесс и повреждение которого приводит к нарушению функции кардиомиоцита, является сердечный миозинсвязывающий белок С (С-белок). С-белок впервые был обнаружен как примесь в миозиновых препаратах, выделенных из скелетных мышц около 40 лет назад [62]. С-белок – это полярный белок, хорошо растворимый при достаточно низкой ионной силе раствора, имеющий стержнеобразную форму длиной 48 нм и массу около 140–150 кДа. Он состоит из одной полипептидной цепи длиной примерно 1300 аминокислотных остат-

ков и представляет собой мультидоменный белок, образованный 8 иммуноглобулиновыми и 3 фибронектиновыми доменами, обозначаемыми от C0 на N-конце до C10 на С-конце молекулы [63]. Функции N- и С-концов различны. N-конец регулирует взаимодействие миозина с актином, С-конец выполняет структурную роль, упорядочивая молекулы миозина в толстом филаменте [64]. У него обнаружено три изоформы в поперечнополосатой мышечной ткани: две в скелетной мышечной ткани, в быстрых и медленных волокнах соответственно, и одна изоформа в сердечной мышце. С-белок изучается при различных заболеваниях сердечно-сосудистой системы [65]. Он рассматривается в качестве потенциального диагностического биомаркера инфаркта миокарда и прогностического маркера СН [66]. В то же время данный биохимический показатель может быть исследован в рамках выявления воспалительного процесса и прогнозирования результата катетерного лечения, так как является компонентом сократительной структуры миокарда, и при повреждении миокарда в результате воспалительного процесса можно наблюдать увеличение данного показателя.

Другими показателями воспаления служат интерлейкин-33 (ИЛ-33) и стимулирующий фактор роста (ST2, Growth STimulation expressed gene 2 – экспрессирующийся геном 2). Данные маркеры воспаления в отдельности экспрессируются в ответ на повреждение ткани любого характера (гипоксия, прямое повреждение, инфекционные агенты, которые способны привести к возникновению воспалительного процесса). Имеются данные о прямой корреляции количества ИЛ-33 и ST2 с выраженностью воспаления и последующего фиброза [67]. ИЛ-33 – цитокин, принадлежащий к семейству ИЛ-1, обладает сходством с ним и фактором роста фибробластов. Экспрессируется во многих тканях организма, в том числе в миокарде, и его уровень строго коррелирует с уровнем воспаления в ткани. ИЛ-1 в отличие от провоспалительного ИЛ-33 обладает иммунорегуляторными свойствами, синтезируется в виде предшественника с молекулярной массой 30 кДа, после отщепления пропептида под действием фермента каспаза-1 превращается в зрелый белок массой 18 кДа. Зрелый белок секретируется и регулирует активность Т-хелперов 2-го типа. В большинстве клеток преимущественной локализацией ИЛ-33 является ядро, а не цитоплазма. ИЛ-33 специфически связывается с ST2. Он стимулирует *in vitro* секрецию Th2-ассоциированных цитокинов поляризованными клетками Th2 человека и мыши, а также выступает в качестве хемотаксического фактора Th2 [68]. ST2 – член семейства рецепторов ИЛ-1. В сердце ST2 играет биологическую роль в иммунном процессе, задействован в сердечном сигнальном пути. Белок ST2 имеет 2 изоформы, напрямую вовлеченные в развитие ССЗ: растворимая форма (sST2) и мем-

браносвязанная форма рецептора (ST2L). Лигандом ST2 служит ИЛ-33. sST2 блокирует кардиопротективный эффект ИЛ-33, тем самым способствуя развитию ремоделирования и фиброза сердца. ST2 экспрессируется многими клетками, участвующими в иммунном ответе организма (базофилы, фибробласты, макрофаги и т.д.) в ходе каскада реакций, в том числе в процессе активации комплемента, который является в свою очередь неотъемлемой частью гуморального и клеточно-иммунного ответа. В ответ на повреждение или механический стресс в здоровой сердечной ткани происходят продукция и связывание ИЛ-33 с ST2L, при этом образуется комплекс ИЛ-33–ST2L, запускающий кардиопротективный сигнальный каскад реакций, направленных на предотвращение фиброзирование и ремоделирования сердца. При повышении уровня sST2 он работает как рецептор-ловушка и связывается с ИЛ-33 вместо

ST2L. Таким образом, sST2 блокирует кардиопротективный эффект ИЛ-33, способствуя развитию ремоделирования и фиброза сердца [69].

Несмотря на большой опыт в изучении ФП, не определены механизмы, приводящие к развитию «изолированной» или «идиопатической» ФП. Недостаточно данных о способах повышения эффективности катетерного лечения и вкладе в итоговый результат интервенционного вмешательства ранее возникших гистологических изменений в миокарде, в том числе воспалительного характера. Кроме того, недостаточно изучен принцип отбора пациентов для проведения катетерного лечения на основании гистологической картины изменений миокарда.

Авторами не заявлен конфликт интересов.

Статья поступила 20.10.19

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, Singh D, Rienstra M, Benjamin EJ et al. Worldwide Epidemiology of Atrial Fibrillation: A Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation*. 2014;129(8):837–47. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005119
2. Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA*. 1994;271(11):840–4. PMID: 8114238
3. 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
4. Revishvili A.Sh., Shlyakhto E.V., Popov S.V., Pokushalov E.A., Shkolnikova M.A., Sulimov V.A. et al. Clinical recommendations for electrophysiological studies, catheter ablation and implantable antiarrhythmic devices. -М.: VNOA;2017. - 702 p. [Russian: Ревишвили А.Ш., Шляхто Е.В., Попов С.В., Покушалов Е.А., Школьников М.А., Сулимов В.А. и др. Клинические рекомендации по проведению электрофизиологических исследований, катетерной абляции и применению имплантируемых антиаритмических устройств. - М.:ВНОА, 2017. - 702с. ISBN: 978-5-9500922-0-6 (Доступно на: <http://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/vnoa.pdf>)]
5. Lévy S, Maarek M, Coumel P, Guize L, Lekieffre J, Medvedowsky J-L et al. Characterization of Different Subsets of Atrial Fibrillation in General Practice in France: The ALFA Study. *Circulation*. 1999;99(23):3028–35. DOI: 10.1161/01.CIR.99.23.3028
6. Wyse DG, Van Gelder IC, Ellinor PT, Go AS, Kalman JM, Narayan SM et al. Lone Atrial Fibrillation: does it exist? *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;63(17):1715–23. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.01.023
7. Kolb C, Nürnberg S, Ndrepepa G, Zrenner B, Schömig A, Schmitt C. Modes of initiation of paroxysmal atrial fibrillation from analysis of spontaneously occurring episodes using a 12-lead Holter monitoring system. *The American Journal of Cardiology*. 2001;88(8):853–7. DOI: 10.1016/S0002-9149(01)01891-4
8. Jais P, Haissaguerre M, Shah DC, Chouairi S, Gencel L, Hocini M et al. A Focal Source of Atrial Fibrillation Treated by Discrete Radiofrequency Ablation. *Circulation*. 1997;95(3):572–6. DOI: 10.1161/01.CIR.95.3.572
9. Morel E, Meyronet D, Thivolet-Beyju F, Chevalier P. Identification and distribution of interstitial Cajal cells in human pulmonary veins. *Heart Rhythm*. 2008;5(7):1063–7. DOI: 10.1016/j.hrthm.2008.03.057
10. Perez-Lugones A, McMahon JT, Ratliff NB, Saliba WI, Schweikert RA, Marrouche NF et al. Evidence of Specialized Conduction Cells in Human Pulmonary Veins of Patients with Atrial Fibrillation. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2003;14(8):803–9. DOI: 10.1046/j.1540-8167.2003.03075.x
11. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GYH, Schotten U, Savelieva I, Ernst S et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2010;31(19):2369–429. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq278
12. Platonov PG, Mitrofanova LB, Orshanskaya V, Ho SY. Structural Abnormalities in Atrial Walls Are Associated With Presence and Persistence 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
13. Mitrofanova L.B. Types of fibrosis and its prevalence in the Atria in atrial fibrillation against the background of coronary heart disease and rheumatism. *Journal of Arrhythmology*. 2014;75:10–6. [Russian: Митрофанова Л.Б. Виды фиброза и его распространенность в предсердиях при фибрилляции предсердий на фоне ишемической болезни сердца и ревматизма. *Вестник аритмологии*. 2014;75:10–6]
14. Batalov R.E., Rogovskaya Yu. V., Ryabov V.V., Tatarsky R.B., Sazonova S.I., Khlynin M.S. et al. Idiopathic form of atrial fibrillation, inflammation and clinical results of radiofrequency ablation. *Russian Journal of Cardiology*. 2014;12:7–12. [Russian: Баталов Р.Е., Роговская Ю.В., Рябов В.В., Татарский Р.Б., Сазонова С.И., Хлынин М.С. и др. Идиопатическая форма фибрилляции предсердий, воспаление и клинические результаты радиочастотной абляции. *Российский кардиологический журнал*. 2014;12:7–12]. DOI: 10.15829/1560-4071-2014-12-7-12
15. Aguilar M, Qi XY, Huang H, Comtois P, Nattel S. Fibroblast Electrical Remodeling in Heart Failure and Potential Effects on Atrial Fibrillation. *Biophysical Journal*. 2014;107(10):2444–55. DOI: 10.1016/j.bpj.2014.10.014
16. Jalife J, Kaur K. Atrial remodeling, fibrosis, and atrial fibrillation. *Trends in Cardiovascular Medicine*. 2015;25(6):475–84. DOI: 10.1016/j.tcm.2014.12.015
17. Pellman J, Zhang J, Sheikh F. Myocyte-fibroblast communication in cardiac fibrosis and arrhythmias: Mechanisms and model systems. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 2016;94:22–31. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2016.03.005
18. Nattel S, Burstein B, Dobrev D. Atrial Remodeling and Atrial Fibrillation: Mechanisms and Implications. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2008;1(1):62–73. DOI: 10.1161/CIRCEP.107.754564

19. Goette A, Honeycutt C, Langberg JJ. Electrical Remodeling in Atrial Fibrillation: Time Course and Mechanisms. *Circulation*. 1996;94(11):2968–74. DOI: 10.1161/01.CIR.94.11.2968
20. Ausma J, Litjens N, Lenders M-H, Duimel H, Mast F, Wouters L et al. Time Course of Atrial Fibrillation-induced Cellular Structural Remodeling in Atria of the Goat. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 2001;33(12):2083–94. DOI: 10.1006/jmcc.2001.1472
21. Gherghiceanu M, Popescu LM. Cardiac telocytes – their junctions and functional implications. *Cell and Tissue Research*. 2012;348(2):265–79. DOI: 10.1007/s00441-012-1333-8
22. Gherghiceanu M, Popescu LM. Cardiomyocyte precursors and telocytes in epicardial stem cell niche: electron microscope images. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2010;14(4):871–7. DOI: 10.1111/j.1582-4934.2010.01060.x
23. Kostin S, Popescu LM. A distinct type of cell in myocardium: interstitial Cajal-like cells (ICLCs). *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2009;13(2):295–308. DOI: 10.1111/j.1582-4934.2008.00668.x
24. Mitrofanova L.B., Khazratov A.O., Gurshchenkov A.V., Osadchii A.M., Gorshkov A.N., Galkovsky B.E. Morphological study of telocytes in the left atrium in patients with long-term persistent atrial fibrillation. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;7:53–62. [Russian: Митрофанова Л.Б., Хазратов А.О., Гуршченков А.В., Осадчий А.М., Горшков А.Н., Гальковский Б.Э. Морфологическое исследование телочитов в левом предсердии у пациентов с длительно персистирующей фибрилляцией предсердий. Российский кардиологический журнал. 2019;7:53–62]. DOI: 10.15829/1560-4071-2019-7-53-62
25. Röcken C, Peters B, Juenemann G, Saeger W, Klein HU, Huth C et al. Atrial Amyloidosis: An Arrhythmogenic Substrate for Persistent Atrial Fibrillation. *Circulation*. 2002;106(16):2091–7. DOI: 10.1161/01.CIR.0000034511.06350.DF
26. Mandache E, Gherghiceanu M, Macarie C, Kostin S, Popescu LM. Telocytes in human isolated atrial amyloidosis: ultrastructural remodelling. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2010;14(12):2739–47. DOI: 10.1111/j.1582-4934.2010.01200.x
27. Voigt N, Heijman J, Dobrev D. New antiarrhythmic targets in atrial fibrillation. *Future Cardiology*. 2015;11(6):645–54. DOI: 10.2217/fca.15.67
28. Noskova M.V. Inflammation and infection-unrecognized causes of atrial fibrillation. *Annals of Arrhythmology*. 2006;3(2):47–52. [Russian: Носкова М.В. Воспаление и инфекция — нераспознанные причины возникновения фибрилляции предсердий. Анналы аритмологии. 2006;3(2):47–52]
29. Richardson P, McKenna W, Bristow M, Maisch B, Mautner B, O'Connell J et al. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of Cardiomyopathies. *Circulation*. 1996;93(5):841–2. DOI: 10.1161/01.CIR.93.5.841
30. Ministry of Health of Russian Federation. Myocarditis: clinical guidelines. KP153. Moscow. 2016. 57p. [Russian: Министерство Здравоохранения Российской Федерации. Миокардиты: клинические рекомендации. KP153. Москва. 2016. 57с. Доступно на: <http://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/fedmt.pdf>]
31. Liu P, Martino T, Opavsky MA, Penninger J. Viral myocarditis: balance between viral infection and immune response. *The Canadian Journal of Cardiology*. 1996;12(10):935–43. PMID: 9191484
32. Kytö V, Sipilä J, Rautava P. The effects of gender and age on occurrence of clinically suspected myocarditis in adulthood. *Heart*. 2013;99(22):1681–4. DOI: 10.1136/heartjnl-2013-304449
33. Sekiguchi M, Take M. World survey of catheter biopsy of the heart. In: M. Sekiguchi, E.G. Olsen. *Cardiomyopathy: Clinical, pathological and theoretical aspects*. -Baltimore, USA: University Park Press;1988. -217–225 p.
34. Rogovskaya Y, Botalov R, Ryabov V. Histopathologic, Immunohistochemical Features and Profile of Viral Antigens in Patients with Myocarditis. *Advanced Materials Research*. 2015;1085:447–52. DOI: 10.4028/www.scientific.net/AMR.1085.447
35. Mahfoud F, Gartner B, Kindermann M, Ukena C, Gadowski K, Klingel K et al. Virus serology in patients with suspected myocarditis: utility or futility? *European Heart Journal*. 2011;32(7):897–903. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq493
36. Kobayashi Y, Yazawa T, Baba T, Mukai H, Inoue S, Takeyama Y et al. Clinical, Electrophysiological, and Histopathological Observations in Supraventricular Tachycardia. *Pacing and Clinical Electrophysiology*. 1988;11(8):1154–67. DOI: 10.1111/j.1540-8159.1988.tb03967.x
37. Frustaci A, Chimenti C, Bellocci F, Morgante E, Russo MA, Maseri A. Histological Substrate of Atrial Biopsies in Patients With Lone Atrial Fibrillation. *Circulation*. 1997;96(4):1180–4. DOI: 10.1161/01.CIR.96.4.1180
38. Nanthakumar K, Lau YR, Plumb VJ, Epstein AE, Kay GN. Electrophysiological Findings in Adolescents With Atrial Fibrillation Who Have Structurally Normal Hearts. *Circulation*. 2004;110(2):117–23. DOI: 10.1161/01.CIR.0000134280.40573.D8
39. Vlachos K, Letsas KP, Korantzopoulos P, Liu T, Georgopoulos S, Bakalakis A et al. Prediction of atrial fibrillation development and progression: Current perspectives. *World Journal of Cardiology*. 2016;8(3):267–76. DOI: 10.4330/wjc.v8.i3.267
40. O'Neal W, Venkatesh S, Broughton ST, Griffin W, Soliman E. Biomarkers and the prediction of atrial fibrillation: state of the art. *Vascular Health and Risk Management*. 2016;12:297–303. DOI: 10.2147/VHRM.S75537
41. Thambidorai SK, Parakh K, Martin DO, Shah TK, Wazni O, Jasper SE et al. Relation of C-reactive protein correlates with risk of thromboembolism in patients with atrial fibrillation. *The American Journal of Cardiology*. 2004;94(6):805–7. DOI: 10.1016/j.amjcard.2004.06.011
42. Psychari SN, Apostolou TS, Sinos L, Hamodraka E, Liakos G, Kremastinos DTh. Relation of elevated C-reactive protein and interleukin-6 levels to left atrial size and duration of episodes in patients with atrial fibrillation. *The American Journal of Cardiology*. 2005;95(6):764–7. DOI: 10.1016/j.amjcard.2004.11.032
43. Watanabe T, Takeishi Y, Hirono O, Itoh M, Matsui M, Nakamura K et al. C-Reactive protein elevation predicts the occurrence of atrial structural remodeling in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Heart and Vessels*. 2005;20(2):45–9. DOI: 10.1007/s00380-004-0800-x
44. Lewicka E, Dudzińska-Gehrmann J, Dąbrowska-Kugacka A, Zagożdżon P, Liżewska A, Danilowicz-Szymanowicz L et al. Neopterin and interleukin-6 as predictors of recurrent atrial fibrillation. *The Anatolian Journal of Cardiology*. 2015;16:563–571. DOI: 10.5152/AnatolJCardiol.2015.6272
45. Blagova OV, Nedostup AV, Kogan EA, Sulimov VA, Abugov SA, Kupriyanaova AG et al. Myocardial Biopsy In "Idiopathic" Atrial Fibrillation And Other Arrhythmias: Nosological Diagnosis, Clinical And Morphological Parallels, And Treatment. *Journal of Atrial Fibrillation*. 2016;9(1):1414. DOI: 10.4022/jafib.1414
46. Dedkova A.A., Suslova T.E., Kologrivova I.V., Batalov R.E., Antonchenko I.V., Popov S.V. Factors of inflammation and markers of myocardial damage in atrial fibrillation. *Journal of Arrhythmology*. 2010;60:49–53. [Russian: Дедкова А.А., Суслова Т.Е., Кологривова И.В., Баталов Р.Е., Антонченко И.В., Попов С.В. Факторы воспаления и маркеры повреждения миокарда при фибрилляции предсердий. Вестник аритмологии. 2010;60:49–53]
47. Mitrofanova LB, Orshanskaya V, Ho SY, Platonov PG. Histological evidence of inflammatory reaction associated with fibrosis in the atrial and ventricular walls in a case-control study of patients with history of atrial fibrillation. *Europace*. 2016;18(suppl 4):iv156–62. DOI: 10.1093/europace/euw361
48. Caforio ALP, Pankuweit S, Arbustini E, Basso C, Gimeno-Blanes J, Felix SB et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *European Heart Journal*. 2013;34(33):2636–48. DOI: 10.1093/eurheartj/ehd210
49. Cooper LT, Baughman KL, Feldman AM, Frustaci A, Jessup M, Kuhl U et al. The Role of Endomyocardial Biopsy in the Management of Cardiovascular Disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;50(19):1914–31. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.09.008
50. Deckers JW, Hare JM, Baughman KL. Complications of transvenous right ventricular endomyocardial biopsy in adult patients with cardiomyopathy: A seven-year survey of 546 consecutive diagnoses.

- tic procedures in a tertiary referral center. *Journal of the American College of Cardiology*. 1992;19(1):43–7. DOI: 10.1016/0735-1097(92)90049-S
51. Basso C, Calabrese F, Angelini A, Carturan E, Thiene G. Classification and histological, immunohistochemical, and molecular diagnosis of inflammatory myocardial disease. *Heart Failure Reviews*. 2013;18(6):673–81. DOI: 10.1007/s10741-012-9355-6
52. Ardashov A.V., Zhelyakov E.G., Dolgushina E.A., Rybachenko M.S., Mangutov D.A., Konev A.V. et al. Radiofrequency Ablation of Chronic Atrial Fibrillation By Combined Isolation of Pulmonary Veins and Anatomical Modification of Arrhythmia Substrate. *Kardiologiya*. 2009;49(1):39–46. [Russian: Ардашев А.В., Желяков Е.Г., Долгушина Е.А., Рыбаченко М.С., Мангутов Д.А., Конев А.В. и др. Радиочастотная катетерная абляция хронической формы фибрилляции предсердий методом изоляции легочных вен и анатомической модификации субстрата аритмии. *Кардиология*. 2009;49(1):39–46]
53. Khan AR, Khan S, Sheikh MA, Khuder S, Grubb B, Moukarbel GV. Catheter Ablation and Antiarrhythmic Drug Therapy as First- or Second-Line Therapy in the Management of Atrial Fibrillation: Systematic Review and Meta-Analysis. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2014;7(5):853–60. DOI: 10.1161/CIRCEP.114.001853
54. Piccini JP, Lopes RD, Kong MH, Hasselblad V, Jackson K, Al-Khatib SM. Pulmonary Vein Isolation for the Maintenance of Sinus Rhythm in Patients With Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis of Randomized, Controlled Trials. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2009;2(6):626–33. DOI: 10.1161/CIRCEP.109.856633
55. Ganesan AN, Shipp NJ, Brooks AG, Kuklik P, Lau DH, Lim HS et al. Long-term Outcomes of Catheter Ablation of Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of the American Heart Association*. 2013;2(2):e004549. DOI: 10.1161/JA-HA.112.004549
56. Calkins H, Kuck KH, Cappato R, Brugada J, Camm AJ, Chen S-A et al. 2012 HRS/EHRA/ECAS Expert Consensus Statement on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation: Recommendations for Patient Selection, Procedural Techniques, Patient Management and Follow-up, Definitions, Endpoints, and Research Trial Design. *Europace*. 2012;14(4):528–606. DOI: 10.1093/europace/eus027
57. Kim M-N, Lee JJ, Kim S-A, Kim YH, Choi JI, Park S-M et al. The Difference of Predictors for Recurrence After Catheter Ablation of Non-Paroxysmal Atrial Fibrillation According to Follow-Up Period. *International Heart Journal*. 2014;55(4):312–8. DOI: 10.1536/ihj.13-370
58. Revishvili A.Sh., Nardaya Sh.G., Rzayev F.G., Mustapaeva Z.V., Kotanova E.S. Electrophysiological and clinical predictors of effectiveness of radiofrequency ablation in the pulmonary veins and left atrium in patients with persistent form of atrial fibrillation. *Annals of Arrhythmology*. 2014;11(1):46–53. [Russian: Ревишвили А.Ш., Нардая Ш.Г., Рзаев Ф.Г., Мустапаева З.В., Котанова Е.С. Электрофизиологические и клинические предикторы эффективности радиочастотной абляции легочных вен и левого предсердия у пациентов с персистирующей формой фибрилляции предсердий. *Анналы аритмологии*. 2014;11(1):46–53]. DOI: 10.15275/annaritm-mol.2014.1.6
59. Akoum N, Daccarett M, McGann C, Segerson N, Vergara G, Kuppahally 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
60. Matsuo S, Lellouche N, Wright M, Bevilacqua M, Knecht S, Nault I et al. Clinical Predictors of Termination and Clinical Outcome of Catheter Ablation for Persistent Atrial Fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;54(9):788–95. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.01.081
61. Gusev N.V. Molecular mechanisms of muscle contraction. *Soros educational journal*. 2000;6(8):24–32. [Russian: Гусев Н.В. Молекулярные механизмы мышечного сокращения. *Соросовский образовательный журнал*. 2000;6(8):24–32. Доступно на: http://journal.issep.rssi.ru/articles/pdf/0008_024.pdf]
62. Okagaki T, Weber FE, Fischman DA, Vaughan KT, Mikawa T, Reinach FC. The major myosin-binding domain of skeletal muscle MyBP-C (C protein) resides in the COOH-terminal, immunoglobulin C2 motif. *The Journal of Cell Biology*. 1993;123(3):619–26. DOI: 10.1083/jcb.123.3.619
63. Squire JM, Luther PK, Knupp C. Structural Evidence for the Interaction of C-protein (MyBP-C) with Actin and Sequence Identification of a Possible Actin-binding Domain. *Journal of Molecular Biology*. 2003;331(3):713–24. DOI: 10.1016/S0022-2836(03)00781-2
64. Whitten AE, Jeffries CM, Harris SP, Trewhella J. Cardiac myosin-binding protein C decorates F-actin: Implications for cardiac function. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2008;105(47):18360–5. DOI: 10.1073/pnas.0808903105
65. Sadayappan S, de Tombe PP. Cardiac myosin binding protein-C as a central target of cardiac sarcomere signaling: a special mini review series. *Pflügers Archiv - European Journal of Physiology*. 2014;466(2):195–200. DOI: 10.1007/s00424-013-1396-8
66. Govindan S, McElligott A, Muthusamy S, Nair N, Barefield D, Martin JL et al. Cardiac myosin binding protein-C is a potential diagnostic biomarker for myocardial infarction. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 2012;52(1):154–64. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2011.09.011
67. 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
68. Gadina M, Jefferies CA. IL-33: A Sheep in Wolf's Clothing? *Science Signaling*. 2007;2007(390):pe31–pe31. DOI: 10.1126/stke.3902007pe31
69. Shah RV, Januzzi JL. ST2: A Novel Remodeling Biomarker in Acute and Chronic Heart Failure. *Current Heart Failure Reports*. 2010;7(1):9–14. DOI: 10.1007/s11897-010-0005-9

Ларина В. Н.¹, Ахматова Ф. Д.¹, Аракелов С. Э.², Мохов А. Е.², Доронина И. М.², Денисова Н. Н.²

¹ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский Университет им. Н. И. Пирогова» Минздрава РФ, Москва, Россия

² ГБУЗ «Городская клиническая больница №13» ДЗ Москвы, Россия

СОВРЕМЕННЫЕ СТРАТЕГИИ КАРДИОРЕАБИЛИТАЦИИ ПОСЛЕ ИНФАРКТА МИОКАРДА И ЧРЕСКОЖНОГО КОРОНАРНОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА

Современная кардиореабилитация осуществляется как структурированная многокомпонентная программа, которая включает в себя физическую активность, обучение больного, изменение его поведения в отношении здоровья, психологическую и социальную поддержку. В странах Европейского союза только 44,8% пациентов с ишемической болезнью сердца рекомендуют участвовать в любой форме реабилитации, и только 36,5% от всех пациентов в настоящее время имеют доступ к любой реабилитационной программе. Систематический анализ программ профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и реабилитации у больных, перенесших инфаркт миокарда (ИМ) и чрескожное коронарное вмешательство, показывает, что комплексные программы, включающие ключевые компоненты кардиореабилитации, регулирующие шесть или более факторов риска и эффективно контролируемые лекарственную терапию, по-прежнему снижают общую и сердечно-сосудистую смертность, частоту повторного ИМ и инсульта.

Ключевые слова Кардиореабилитация; сердечно-сосудистая профилактика; фактор риска; инфаркт миокарда; чрескожное коронарное вмешательство; сердечная недостаточность

Для цитирования Larina V. N., Akhmatova F. D., Arakelov S. E., Mokhov A. E., Doronina I. M., Denisova N. N. Modern strategies for cardiac rehabilitation after myocardial infarction and percutaneous coronary intervention. *Kardiologiya*. 2020;60(3):111–118. [Russian: Ларина В. Н., Ахматова Ф. Д., Аракелов С. Э., Мохов А. Е., Доронина И. М., Денисова Н. Н. Современные стратегии кардиореабилитации после инфаркта миокарда и чрескожного коронарного вмешательства. *Кардиология*. 2020;60(3):111–118.]

Автор для переписки Ларина Вера Николаевна. E-mail: larinav@mail.ru

В течение последнего десятилетия в Российской Федерации наблюдается планомерное снижение смертности от инфаркта миокарда (ИМ), в основном благодаря внедрению современных технологий лечения больных острым коронарным синдромом. Впервые с начала века уровень сердечно-сосудистой смертности опустился ниже 600 на 100 тыс. населения, однако она по-прежнему составляет почти половину (47%) летальных исходов, а заболеваемость имеет тенденцию к росту: в 2016 г. – 31,7, в 2017 г. – 32,1 случаев на 1000 населения [1].

Болезни сердечно-сосудистой системы представляют собой наиболее значимые предотвратимые неинфекционные заболевания, при которых кардиореабилитация (КР) играет важную роль [2]. По определению Всемирной организации здравоохранения, КР включает в себя комплекс мероприятий, обеспечивающих наилучшее физическое и психическое состояние, позволяющих больным с хроническими или перенесенными острыми сердечно-сосудистыми заболеваниями, благодаря собственным усилиям, сохранить или восстановить свое место в обществе (социальный статус) и вести активный образ жизни [3]. В клинических рекомендациях профессиональных сообществ определены основные компоненты КР: консультирование по вопросам питания, изменение факторов риска, психосоциальное управление, обучение пациентов и контролируемые физические тренировки [4–8]. Компоненты профилактики согласованы на между-

народном уровне через Международный совет по профилактике и реабилитации сердечно-сосудистых заболеваний [9]. КР определяется как структурированное, многокомпонентное, специализированное вмешательство, проводимое квалифицированной междисциплинарной командой.

Многочисленные клинические испытания и систематические обзоры в течение последних 20 лет продемонстрировали эффективность КР. В мета-анализе, выполненном международной организацией Cochrane, сообщается, что КР снижает сердечно-сосудистую смертность, частоту госпитализации, улучшает качество жизни, связанное со здоровьем [10]. Тем не менее в странах Европейского союза только 44,8% пациентам с ишемической болезнью сердца (ИБС) рекомендуют участвовать в любой форме реабилитации, и только 36,5% всех пациентов в настоящее время имеют доступ к любой программе [11]. Приблизительно у половины всех пациентов, включенных в реабилитацию, не контролируется артериальное давление (АД) и дислипидемия [12].

Международные клинические рекомендации настоятельно (класс рекомендаций I, уровень доказательности A) рекомендуют включение в программу КР всех пациентов, перенесших операцию на сердце или ИМ [13–17]. Являясь независимым фактором вмешательства после ИМ и/или реваскуляризации коронарной артерии, КР значительно снижает количество случаев экстренной госпитализации (с 30,7% до 26,1%), приводит к абсолютному снижению

риска сердечно-сосудистой смертности (с 10,4% до 7,6%), что подчеркивает ее общую экономическую эффективность [18]. Имеется надежная база фактических данных, которая демонстрирует снижение расходов на здравоохранение и повышение качества и продуктивности жизни людей. По данным Национального аудита реабилитации сердца (NACR) Британского фонда сердца (BNF), в Великобритании в 2017 г. частота включения в программы КР пациентов, отвечающих критериям их применения, достигла 51% [19]. Прогнозируется, что увеличение частоты КР до 65% от всех больных, имеющих право на получение медицинской помощи, уменьшит экстренную госпитализацию на 30% [20].

Компоненты кардиореабилитации и вторичная профилактика ишемической болезни сердца

Амбулаторная реабилитация и вторичная профилактика после выписки из стационара являются наилучшей формой ведения больного, перенесшего ИМ. Благоприятно влияя на модификацию факторов риска (ФР), сердечно-сосудистую смертность, частоту госпитализаций и качество жизни, связанное со здоровьем, КР может способствовать развитию навыков самоконтроля и раннему возвращению пациента к работе [21, 22]. Современная КР рассматривается не как изолированная форма или стадия терапии, она предназначена для оптимизации вторичной профилактики ИБС и является одним из ее аспектов. Каждый больной должен быть включен в контролируемые реабилитационные программы, позволяющие использовать мультидисциплинарный и поведенческий подход для решения всех аспектов образа жизни (физической активности, прекращения курения, диеты и контроля веса, психосоциальных факторов) вместе с внутривнутрипрограммным управлением всеми другими ФР (артериальной гипертензией, дислипидемией, нарушениями углеводного обмена, назначением, мониторингом и максимальным соблюдением приема кардиопротекторных препаратов (табл. 1).

Эффективность компонентов КР во вторичной профилактике сердечно-сосудистых осложнений различна. К примеру, программы, основанные только на обучении больных, не приводят к снижению частоты повторного ИМ, реваскуляризации и госпитализации [23, 24]. Обучение пациента в сочетании с психологической реабилитацией, направленной на преодоление негативных эмоций и стресса, способно уменьшить на 41% число повторных ИМ и снизить на 28% отдаленную смертность. Использование программ, направленных на изменение образа жизни, снижает на треть смертность от общих причин и вдвое – сердечно-сосудистую смертность [25]. Программы, основанные преимущественно на физических тренировках, снижают общую смертность на 18% в течение 6–12 месяцев и на 13% в течение периода наблюдения более одного года, смертность от сердечно-сосудистых заболеваний снижается на 26% [26].

Оптимальное с точки зрения безопасности время проведения нагрузочного теста для подбора физических тренировок после ИМ точно не определено. При заболевании, протекающем без осложнений, он может быть выполнен не ранее чем через 9–10 дней от начала активизации больного или в течение ближайшего месяца [27]. Тест с физической нагрузкой позволяет не только оценить функциональный резерв сердца, но и определить функциональную значимость обнаруженных при коронароангиографии стенозов в коронарных артериях, стратификацию риска повторного ишемического эпизода, оценить эффективность антиишемической терапии. Критерии оценки результатов пробы с субмаксимальной физической нагрузкой – это достижение:

- частоты сердечных сокращений (ЧСС) 120 уд./мин или 70% от максимума для данного возраста,
- работы в 5 МЕ (метаболических единиц),
- появление ангинозного приступа или одышки,
- снижение ST на ≥ 1 мм,
- снижение АД,
- 3 и более последовательных желудочковых экстрасистол (пароксизм неустойчивой желудочковой тахикардии).

Альтернативой нагрузочному тесту для пациентов с неполной реваскуляризацией миокарда и/или фракцией выброса левого желудочка $< 40\%$ может быть проба с 6-мин ходьбой.

Медикаментозная терапия в реабилитационном периоде направлена на снижение риска сердечно-сосудистых осложнений, смертности, модификацию ФР. Ее контролирует врач-кардиолог, входящий в состав мультидисциплинарной кардиореабилитационной бригады (табл. 2).

Для оценки эффективности проводимой терапии обязательны посещения кардиореабилитационного поликлинического отделения каждые 3 месяца, больной может посещать поликлинику по необходимости.

Кардиореабилитация в эпоху чрескожных коронарных вмешательств

Успехи в лечении ИМ посредством реваскуляризации и использования кардиопротекторных препаратов являются важными факторами, определяющими более благоприятное течение заболевания и лучший прогноз. Однако, несмотря на широкое использование чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ), снижение темпов смертности после ИМ в настоящее время замедлилось и составляют менее 2%. Этому способствует как относительно низкий уровень включения больных ИМ в кардиореабилитационные программы, так и гетерогенность используемых программ в различных медицинских учреждениях [28].

В последние годы наблюдается тенденция к существенному укорочению сроков пребывания больных ИМ в стационаре. Это обстоятельство создает предпосылки к на-

Таблица 1. Цели по снижению сердечно-сосудистого риска у больных ИМ после чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) [13–17] (начало)

Коррекция дислипидемии	Цель. Основная цель – снижение уровня ХС ЛНП $<1,4$ ммоль/л или на 50% и более от исходного.
	Оценка. Как можно раньше получить данные общего холестерина, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП и триглицеридов натощак. Уровень липидов должен быть пересмотрен через 4–6 недель от начала клинических проявлений ИМ, чтобы определить, достигнуты ли целевые уровни ХС ЛНП $<1,4$ ммоль/л или снижены по меньшей мере на 50% от исходного (класс Па, уровень С).
Контроль АД	Вмешательство. Всем больным с ИМ рекомендовано как можно раньше в период госпитализации назначать статины в высокой дозе независимо от исходного значения ХС ЛНП, прием статинов продолжается неопределенно долго, если нет противопоказаний.
	Цель. У всех пациентов с АГ в возрасте <60 лет на фоне лечения рекомендуется достижение САД <140 мм рт. ст. и ДАД <90 мм рт. ст. (класс I, уровень В). У пациентов старше 60 лет с исходным САД ≥ 160 мм рт. ст. рекомендуется снижение САД до уровня 140–150 мм рт. ст. (класс I, уровень В). У пациентов <80 лет, находящихся в хорошей физической форме, целевой уровень САД <140 мм рт. ст. при условии хорошей переносимости лечения. У некоторых таких пациентов с очень высоким риском можно использовать целевой уровень САД <120 мм рт. ст., если они хорошо переносят комбинированную антигипертензивную терапию (класс IIb, уровень В). У пациентов в возрасте >80 лет с исходным САД ≥ 160 мм рт. ст. рекомендуется снижение САД до уровня 140–150 мм рт. ст. при условии хорошей физической формы и психической сохранности (класс I, уровень В).
	Оценка. Необходимо оценить текущее лечение и соблюдение режима антигипертензивной терапии. Для оценки уровня АД на каждой руке следует выполнить не менее двух измерений, при разнице АД ≥ 5 мм рт. ст. производят одно дополнительное измерение, за регистрируемое значение принимается минимальное из трех измерений. АД вне лечебного учреждения оценивается с помощью суточного мониторингирования АД или при самоконтроле АД самим пациентом.
Контроль гликемии	Вмешательство. Поведенческие вмешательства (нормализация массы тела, повышение физической активности, ограничение потребления алкоголя и натрия, увеличение потребления овощей, фруктов и молочных продуктов с низкой жирностью) рекомендованы всем пациентам с АГ и высоким нормальным АД (класс I, уровень А). Все основные классы антигипертензивных препаратов (диуретики, иАПФ, антагонисты кальция, БРА и бета-блокаторы) не имеют существенных различий по эффективности и поэтому в равной степени рекомендованы к применению (класс I, уровень А).
	Цель. Индивидуализированный выбор целей терапии по HbA1c при тяжелых макрососудистых осложнениях в зависимости от возраста: молодой – менее 7%, средний – менее 7,5%. Соответствующие пре- и постпрандиальные уровни глюкозы плазмы крови: <7 ммоль/л и <9 ммоль/л, $<7,5$ ммоль/л и <10 ммоль/л. У пожилых функционально независимых больных цели терапии по HbA1c составляют менее 8% (пре- и постпрандиальная гликемия соответственно <8 ммоль/л и <11 ммоль/л). У пожилых больных, функционально зависимых, но без старческой астении цели терапии по HbA1c составляют менее 8% (пре- и постпрандиальная гликемия соответственно $<8,5$ ммоль/л и <12 ммоль/л).
	Оценка. У пациентов с сахарным диабетом получить измерения глюкозы в плазме натощак и уровень гликированного гемоглобина HbA1c. У больных с гипергликемией без диабета провести глюкозо-толерантный тест.
Отказ от курения	Вмешательство. Гипогликемическая терапия (включая контроль веса, физические упражнения и, при необходимости, пероральные гипогликемические препараты и/или инсулин). Предпочтения отдается средствам, не вызывающим эпизодов гипогликемии и не ухудшающим течение сердечной недостаточности. Контролировать уровень глюкозы в крови до и/или после физических тренировок. Проинструктировать пациента относительно идентификации и лечения гипогликемии после упражнений.
	Цель. Полный отказ от курения.
	Оценка. Оценить степень никотиновой зависимости (тест Фагерстрема). Определить готовность к изменениям со стороны пациента.
Контроль массы тела	Вмешательство. Обеспечить индивидуальное обучение и консультирование больного. При каждом посещении поощрять пациента бросать курить. Подробно документировать привычки курения и/или потребления табака. Обеспечить замену никотина и фармакологическую терапию в зависимости от ситуации.
	Цель. Достижение ИМТ 21–25 кг/м ² , окружности талии <94 см у мужчин и <80 см у женщин.
	Оценка. Измерить вес, рост и окружность талии. Рассчитать ИМТ.
Психо-социальное управление	Вмешательство. Первоначальной целью терапии при избыточном весе должно быть снижение массы тела примерно на 10% от исходного уровня. Основные пути нормализации веса – это диета, физические упражнения и изменение образа жизни. Современная диета включает: ограничение калорийности пищи, повышенное потребление фруктов и овощей, цельнозерновых злаков, рыбы, мяса и молочных продуктов с низким содержанием жира, замену насыщенных и транс- жиров на мононенасыщенные и полиненасыщенные жиры растительного и морского происхождения. Пациентам с избыточной массой тела (ИМТ ≥ 27 кг/м ²) или ожирением, ассоциированными с коморбидными состояниями, рекомендовано назначение медикаментозной терапии.
	Цель. Минимизировать психосоциальные расстройства пациента.
	Оценка. Выявить пациентов с клинически значимой депрессией и тревожными расстройствами.
Психо-социальное управление	Вмешательство. Управление стрессом и индивидуальное или групповое обучение, чтобы помочь пациенту приспособиться к болезни. Прорабатывать вопросы взаимодействия больного с социальными службами для его социальной адаптации в обществе и решения проблемы занятости из-за временной, частичной или полной утраты трудоспособности. При необходимости направить пациента к соответствующим специалистам по психическому здоровью для дальнейшего лечения.

Таблица 1. Цели по снижению сердечно-сосудистого риска у больных ИМ после чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) [13–17] (окончание)

Физическая активность	Цель. Повышение уровня переносимой физической нагрузки (11–14 баллов по шкале Борга).
	Оценка. Определить уровень физической нагрузки, который больной может использовать в процессе физической реабилитации (тренировок): у больных, не имеющих противопоказаний, провести тест с физической нагрузкой; при наличии противопоказаний к тесту с физической нагрузкой – проведение теста с 6-мин. ходьбой.
	Вмешательство. Подбор индивидуальной программы контролируемых физических тренировок с учетом реабилитационного потенциала больного. Активный период контролируемых физических тренировок в поликлинических условиях завершается через 3–4 месяца (в ряде случаев до 5–6 месяцев). Далее больному назначаются физические нагрузки, выполняемые под самоконтролем.
Управление сексуальной активностью	Цель. Безопасные условия возобновления сексуальной активности.
	Оценка. Определить уровень нагрузки, который может выполнять больной.
	Вмешательство. Возобновление сексуальной активности через 3–4 недели после ИМ пациентам с неосложненным течением заболевания после реваскуляризации при отсутствии кардиальных симптомов на фоне физической активности средней интенсивности. Возобновление сексуальной активности через 3–4 недели после ИМ пациентам, достигшим от 3 до 5 МЕ при тесте с физической нагрузкой (с повышением ЧСС до 120–130 уд./мин и уровня САД до 170 мм рт. ст.) без клинических симптомов (приступа стенокардии, выраженной одышки, цианоза, гипотонии), ишемических изменений ST-сегмента или аритмии.
Обучение больного	Цель. Формирование приверженности больного к рекомендациям по изменению образа жизни, медикаментозной терапии.
	Оценка. Определить приверженность больного рекомендациям врача.
	Вмешательство. Обучение больного в «Школе для больных ИБС» с привлечением мультидисциплинарной команды врачей (диетологов, специалистов по ЛФК, психологов и др.).

ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности, ИМ – инфаркт миокарда, АД – артериальное давление, САД – систолическое АД, АГ – артериальная гипертензия, иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина, HbA1c – гликированный гемоглобин, ИМТ – индекс массы тела, ЧСС – частота сердечных сокращений.

Таблица 2. Медикаментозная терапия по реабилитации и вторичной профилактике после ИМ и ЧКВ [16, 17]

Антиагреганты	Больным с ИМ и ЧКВ рекомендуется назначение двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТТ) посредством блокаторов рецептора P2Y ₁₂ тромбоцитов в сочетании с низкими дозами ацетилсалициловой кислоты 75–100 мг/сут. После ЧКВ с использованием баллона с лекарственным покрытием и наличии у больного низкого риска кровотечений продолжительность ДАТТ составляет 12 месяцев, предпочтительно использовать тикагрелор или прасутгрель (класс I, уровень A); возможно продление ДАТТ более 12 месяцев (класс IIb, уровень C). При высоком риске кровотечений продолжительность ДАТТ составляет 6 месяцев, предпочтительно использовать тикагрелор или клопидогрель (класс IIa, уровень C).
Антикоагулянты	При наличии дополнительных показаний к длительному приему антикоагулянтов у больных с низким риском кровотечений можно применить в течение месяца тройную антитромботическую терапию (ацетилсалициловую кислоту, клопидогрель и антагонист витамина К варфарин) с переходом в последующие 11 месяцев на сочетание перорального антикоагулянта и антитромбоцитарного препарата (предпочтительнее варфарина и клопидогреля). Последующая антитромботическая терапия может быть ограничена только одним пероральным антикоагулянтом.
Статины	Рекомендуется начать и продолжить терапию высокими дозами статинов в ранние сроки после госпитализации у всех пациентов с ИМ (класс I, уровень A). Если целевой уровень ХС ЛНП не достигается при максимально переносимой дозе статинов, следует присоединить эзетимиб (класс I, уровень B). Если целевой уровень ХС ЛНП не достигается при максимально переносимой дозе статинов и/или эзетимиба, можно рассматривать ингибиторы PCSK9 (класс I, уровень B).
Бета-адреноблокаторы	Назначение бета-адреноблокаторов следует рассматривать у всех больных, перенесших ИМ, при отсутствии противопоказаний к их использованию. Доза препарата увеличивается под контролем ЧСС до доказавшей свою эффективность.
Ингибиторы АПФ	При ИМ и АПФ должны применяться неограниченно долго у всех больных, не имеющих противопоказаний к их использованию. Общий принцип лечения иАПФ – это постепенное увеличение дозы до рекомендуемой (целевой), которая по данным клинических исследований обеспечивает положительное влияние на прогноз, а если это невозможно, – до максимально переносимой дозы препарата.
Блокаторы рецепторов ангиотензина II	Блокаторы рецепторов ангиотензина II (предпочтительно антагонист витамина К валсартан) применяются в качестве альтернативы при непереносимости иАПФ.
Блокаторы рецепторов альдостерона	У больных, перенесших ИМ, с фракцией выброса левого желудочка ≤40% в сочетании с симптомами сердечной недостаточности или сахарным диабетом без почечной недостаточности к лечению рекомендуется добавить блокаторы рецепторов альдостерона (предпочтительно эплеренон).
Антагонисты кальция	Применение антагонистов кальция дигидропиридинового ряда у больных, перенесших ИМ, как в период реконвалесценции, так и в период дальнейшего наблюдения следует ограничить наличием артериальной гипертензии и стенокардии.
Органические нитраты	Назначение пролонгированных нитратов может быть приемлемым для контроля симптомов стенокардии в качестве терапии второй линии.

ДАТТ – двойная антитромбоцитарная терапия, ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, ИМ – инфаркт миокарда, АД – артериальное давление, иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ЧСС – частота сердечных сокращений.

стоятельной необходимости выполнения амбулаторного комплекса реабилитации. Несмотря на множество документированных преимуществ, связанных с КР, ее применение в реальной клинической практике низкое. В 22 европейских странах только у 36,5% пациентов, перенесших острый ИМ, ЧКВ или шунтирование коронарных артерий, использовался комплекс реабилитационных программ [11]. Применение КР в амбулаторных условиях еще более неудовлетворительно: менее 25% пациентов, перенесших ИМ, и менее 10% пациентов пожилого возраста. Среди этого небольшого числа пациентов от 30% до 40% пациентов прекращают кардиореабилитационную программу уже через 6 месяцев, еще 50% больных – в течение 1 года [29].

Результаты проведенных мета-анализов подтверждают, что в эпоху ЧКВ и эффективной кардиопротекторной терапии сохраняется центральная роль контролируемых физических тренировок в снижении сердечно-сосудистой смертности. Было показано, что физические нагрузки могут значительно снизить частоту рестеноза у пациентов с ИМ, перенесших ЧКВ [30]. В качестве базисной части КР контролируемые физические тренировки влияют на уменьшение воспаления сосудов [31], улучшение сосудистой эндотелиальной функции [32], увеличение коронарного коллатерального кровотока [33]. В исследовании Zhang Y. с соавт. индивидуальная программа физических тренировок у пациентов с ИМ, перенесших ЧКВ, контролировалась врачами общей практики и приводила к снижению проявлений сердечной недостаточности, уменьшению частоты постинфарктной стенокардии [34].

Однако эффективность реабилитации, основанной на отдельных ее компонентах, в снижении частоты рецидивов ИМ и повторной реваскуляризации не всегда очевидна [35]. В крупнейшем рандомизированном контролируемом исследовании Rehabilitation after myocardial infarction trial (RAMIT), проводившемся в Великобритании, польза от КР в контексте современных методов ведения больных острым коронарным синдромом была поставлена под сомнение. Исследование RAMIT не выявило у больных ИМ дополнительного положительного влияния КР на смертность, сердечно-сосудистую заболеваемость, ФР, качество жизни [36].

В мета-анализе The Cardiac Rehabilitation Outcome Study (CROS) также изучалась эффективность КР у больных ИБС. В мета-анализ были включены клинические исследования, проводимые после 1995 года, основанные на применении одно- или двухкомпонентных программ, преимущественно с использованием физических тренировок [37]. Авторы пришли к выводу, что, несмотря на то, что применение КР снижало смертность у больных, перенесших ИМ, после ЧКВ (относительный риск (ОР) 0,37, 95% доверительный интервал (ДИ): 0,20–0,69) и после шунтирования коронарных артерий (ОР 0,62, 95% ДИ: 0,54–0,70), частота повторных ИМ и инсультов существенно не изменялась.

В последние годы исследования были сосредоточены на инновациях по улучшению направления и освоения кардиореабилитационных программ [38]. Недавно проведенный мета-анализ Van Halewijn, G. с соавт. показал, что программы, предлагающие больше компонентов, ассоциированы с большим снижением смертности от всех причин [39]. В мета-анализ были включены современные рандомизированные клинические исследования, опубликованные в период с 2010 по 2015 гг, в которых участвовал 7691 пациент от 56 до 70 лет с ИМ или стенокардией, перенесший коронарную реваскуляризацию (шунтирование коронарной артерии или ЧКВ). В анализ также были включены клинические исследования, в которых имелись пациенты с заболеванием периферических артерий, цереброваскулярной ишемией, сахарным диабетом или артериальной гипертензией, если более чем у 50% больных диагностировали ИБС. В шести исследованиях (n=2470) реабилитационная программа контролировала шесть или более ФР, а в двенадцати исследованиях (n=5221) – менее шести ФР. Было установлено, что комплексные программы, контролировавшие шесть или более ФР, снизили смертность от всех причин на 37%, тогда как программы, ограниченные меньшим количеством ФР, такого эффекта не имели. Контроль АД и липидного спектра в рамках реабилитационных программ был связан со снижением на 65% ОР смертности от всех причин. В четырех исследованиях у пациентов с ИБС отмечалось снижение смертности от сердечно-сосудистых заболеваний на 58%, ОР повторного ИМ на 30% и впервые выявленного инсульта на 60%.

Современная реабилитация больных ИМ превратилась из программы, ориентированной на физические упражнения, в комплексную, многокомпонентную модель помощи для устранения всех факторов риска ИБС [40]. В мета-анализе, включавшем 148 рандомизированных клинических исследований и 50965 участников, перенесших ИМ и реваскуляризацию, было показано, что основным компонентом для снижения частоты повторной госпитализации было обучение больного (ОР 0,76, 95% ДИ: 0,58–0,96), эффективным компонентом по снижению смертности от всех причин было психологическое консультирование (ОР 0,68, 95% ДИ: 0,54–0,85) в сочетании с контролируемыми физическими тренировками (ОР 0,75, 95% ДИ: 0,60–0,92), а снижение смертности от ИМ наблюдалось при одномоментном применении психологического консультирования (ОР 0,76, 95% ДИ: 0,57–0,99), контролируемых физических тренировок (ОР 0,75, 95% ДИ: 0,56–0,99) и обучении больного (ОР 0,68, 95% ДИ: 0,47–0,99) [41].

При формировании реабилитационной программы необходимо уделять больше внимания включению в нее пациентов с мультиморбидной патологией. Наличие нескольких хронических заболеваний связано с меньшей вероятностью обращения пациента для участия в программе КР.

Сопутствующие заболевания, такие как сахарный диабет, хроническая обструктивная болезнь легких, хроническая болезнь почек, представляют популяцию больных с очень высоким сердечно-сосудистым риском. При наличии одного сопутствующего хронического заболевания шансы достижения максимальной пользы от проводимой реабилитации возрастают в 2,13 раза [42].

Современные стратегии программ кардиореабилитации

Систематический анализ программ профилактики и реабилитации сердечно-сосудистых заболеваний у больных, перенесших ИМ и ЧКВ, показывает, что многокомпонентные реабилитационные программы по-прежнему снижают общую и сердечно-сосудистую смертность, частоту повторного ИМ и инсульта. Мета-анализы продемонстрировали необходимость использования у больных ИМ, перенесших реваскуляризацию, таких ключевых компонентов КР, как физические тренировки, психологическое консультирование и обучение больного. Британская ассоциация по профилактике и реабилитации сердечно-сосудистых заболеваний (BACPR) рекомендовала ввести стандарты для программ КР, используемых в реальной клинической практике, чтобы они были максимально приближены к тем, которые применялись в эффективных клинических испытаниях [43, 44]. Надежность и качество показателей кардиореабилитационных программ согласно этим рекомендациям основана на шести основных стандартах [45]:

1. Формирование не менее шести основных компонентов реабилитационной программы квалифицированной и компетентной междисциплинарной командой, состоящей не менее чем из трех специалистов во главе с клиническим координатором.
2. Оперативная идентификация, направление и набор подходящих для реабилитации групп пациентов. Признавая важность раннего вмешательства, определены временные рамки для начала программы: во время пребывания в стационаре и в течение 24 часов после выписки.
3. Ранняя первоначальная оценка индивидуальных потребностей пациента и согласованные персонализированные цели реабилитации, которые регулярно пересматриваются.
4. Раннее предоставление структурированной программы профилактики и реабилитации сердечно-сосудистых заболеваний, которая согласуется с предпочтениями и выбором пациента. Пациенты должны иметь доступ к междисциплинарной команде по мере необходимости, и им должна оказываться поддержка в проведении индивидуальной структурированной программы упражнений не менее двух-трех раз в неделю, специально предназначенной для повышения физической подготовленности.

5. По завершении программы реабилитации необходима демонстрация устойчивых результатов в отношении здоровья для разработки долгосрочных стратегий. Должна быть проведена окончательная оценка, в которой рассматриваются ФР, связанные с образом жизни, психосоциальное здоровье и управление медицинскими рисками, определение невыполненных целей и новых или развивающихся клинических проблем.

6. Данные окончательной оценки должны быть официально задокументированы для аудита и анализа, а также представлены пациенту и его лечащему врачу первичного звена в течение 10 дней после завершения программы.

Недавние клинические обзоры, в которых оценивалась степень соответствия реабилитационных программ минимальным стандартам, показали, что КР является высокоэффективным инструментом, но не все программы соответствуют необходимому уровню [46]. В исследовании Doherty P. с соавт. были проанализированы реабилитационные программы, проводимые в различных медицинских учреждениях Великобритании за период 2013–2014 гг. [47]. Критерии, используемые для определения высокоэффективных программ, авторы определили следующие:

- КР предлагается всем приоритетным группам больных: ИМ; ЧКВ; коронарное шунтирование; сердечная недостаточность.
- Более чем у 69% пациентов проведена первичная оценка до начала программы КР и определены ее цели.
- Более чем у 49% пациентов зарегистрированы результаты после завершения программы КР.
- Среднее время ожидания планового проведения ЧКВ (при наличии показаний) было менее 40 дней.
- Среднее время ожидания планового проведения коронарного шунтирования (при наличии показаний) до его проведения было менее 54 дней.
- Средняя продолжительность программ КР составляла 42–54 дня.

В результате анализа 170 реабилитационных программ только 30,6% были признаны высокопроизводительными, программы со средней эффективностью, являющиеся самой большой группой, составляли 45,9%, а 18,2% программ были признаны низкоэффективными, 5,3% не отвечали минимальным критериям.

В исследовании Sumner J. с соавт. были проанализированы программы КР, использующие сочетание контролируемых или неконтролируемых методов, проводимых в любых условиях (стационарных, амбулаторных, общественных, домашних). В общей выборке из 9836 пациентов с ИМ, обычно наблюдаемых в течение 1 года, программа КР обычно включала 3 и более компонента [28]. Авторами было установлено, что европейские исследования, как правило, включали большее количество компонентов в свои реабилитационные программы по сравнению с американскими и ка-

надскими аналогами. Большинство из них использовали медицинский центр или клинику для проведения своих вмешательств и включали физические тренировки и групповые занятия с больными. Только в половине программ сообщалось об участии междисциплинарной команды в реализации программы реабилитации.

Заключение

Реальность клинической практики заключается в том, что неблагоприятные тенденции в образе жизни у пациентов, перенесших ИМ, противодействуют медленным улуч-

шениям в управлении ФР, основанным на медикаментозной терапии. Это свидетельствует о необходимости комплексной профилактики и реабилитации в амбулаторных условиях. В то время как оптимальная медикаментозная терапия и ЧКВ для лечения ИБС добавляют «годы к жизни», потенциал КР необходим для добавления «жизни к годам» [26].

Авторы заявляют

об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 06.04.19

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Surinov A.E. Russia in numbers. Statistical compendium. – М.: Rosstat; 2018. – 522 p. [Russian: Суринов А.Е. Россия в цифрах. Краткий статистический сборник. – М.: Росстат; 2018. – 522с. Доступно на: <https://www.gks.ru/storage/mediabank/rus18.pdf>]. ISBN 978-5-89476-450-4
2. Mendis S, World Health Organization. Global status report on non-communicable diseases 2014. – Geneva: WHO; 2014. – 298 p. [Av. at: <https://www.who.int/nmh/publications/ncd-status-report-2014/en/>]. ISBN 978-92-4-156485-4
3. Brown RA. Rehabilitation of patients with cardiovascular disease: Report of a WHO expert committee. World Health Organization Technical Report Series. 1964; 270:3–46. PMID: 14128604
4. Smith SC, Benjamin EJ, Bonow RO, Braun LT, Creager MA, Franklin BA et al. AHA/ACC Secondary Prevention and Risk Reduction Therapy for Patients With Coronary and Other Atherosclerotic Vascular Disease: 2011 Update: a guideline from the American Heart Association and American College of Cardiology Foundation endorsed by the World Heart Federation and the Preventive Cardiovascular Nurses Association. Journal of the American College of Cardiology. 2011;58(23):2432–46. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.10.824
5. Balady GJ, Williams MA, Ades PA, Bittner V, Comoss P, Foody JM et al. Core Components of Cardiac Rehabilitation/Secondary Prevention Programs: 2007 Update: A Scientific Statement From the American Heart Association Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention Committee, the Council on Clinical Cardiology; the Councils on Cardiovascular Nursing, Epidemiology and Prevention, and Nutrition, Physical Activity, and Metabolism; and the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation. Circulation. 2007;115(20):2675–82. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.180945
6. 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
7. Stone JA, Cyr C, Friesen M, Kennedy-Symonds H, Stene R, Smilovitch M et al. Canadian guidelines for cardiac rehabilitation and atherosclerotic heart disease prevention: a summary. The Canadian Journal of Cardiology. 2001;17(Suppl B):3B–30B. PMID: 11420586
8. Woodruffe S, Neubeck L, Clark RA, Gray K, Ferry C, Finan J et al. Australian Cardiovascular Health and Rehabilitation Association (ACRA) Core Components of Cardiovascular Disease Secondary Prevention and Cardiac Rehabilitation 2014. Heart, Lung and Circulation. 2015;24(5):430–41. DOI: 10.1016/j.hlc.2014.12.008
9. Kachur S, Chongthammakun V, Lavie CJ, De Schutter A, Arena R, Milani RV et al. Impact of cardiac rehabilitation and exercise training programs in coronary heart disease. Progress in Cardiovascular Diseases. 2017;60(1):103–14. DOI: 10.1016/j.pcad.2017.07.002
10. Sagar VA, Davies EJ, Briscoe S, Coats AJS, Dalal HM, Lough F et al. Exercise-based rehabilitation for heart failure: systematic review and meta-analysis. Open Heart. 2015;2(1):e000163. DOI: 10.1136/openhrt-2014-000163
11. Kotseva K, Wood D, De Backer G, De Bacquer D, Pyörälä K, Keil U et al. EUROASPIRE III: a survey on the lifestyle, risk factors and use of cardioprotective drug therapies in coronary patients from 22 European countries. European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. 2009;16(2):121–37. DOI: 10.1097/HJR.0b013e3283294b1d
12. Sandesara PB, Lambert CT, Gordon NF, Fletcher GF, Franklin BA, Wenger NK et al. Cardiac Rehabilitation and Risk Reduction: time to “rebrand and reinvigorate”. Journal of the American College of Cardiology. 2015;65(4):389–95. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.10.059
13. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L et al. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. Atherosclerosis. 2019; 290: 140–205. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.08.014
14. Boytsov S.A., Pogossova 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 профилактика 2017. Российские национальные рекомендации. Российский кардиологический журнал. 2018;23(6):7–122]. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-6-7-122
15. Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu., Vikulova O.K., Galstyan G.R., Kuraeva T.L. et al. Standards of specialized diabetes care. Edited by Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu. 9th edition. Diabetes mellitus. 2019;22(S1-1):1–144. [Russian: Дедов И.И., Шестак-ова М.В., Майоров А.Ю., Видулова О.К., Галстян Г.Р., Кураева Т.Л. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 9-й выпуск. Сахарный диабет. 2019;22(S1-1):1–144]. DOI: 10.14341/DM221S1
16. 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
17. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, Casey DE, Ganiats TG, Holmes DR et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients with Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes. Journal of the American College of Cardiology. 2014;64(24):e139–228. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.09.017
18. Shields GE, Wells A, Doherty P, Heagerty A, Buck D, Davies LM. Cost-effectiveness of cardiac rehabilitation: a systematic review. Heart. 2018;104(17):1403–10. DOI: 10.1136/heartjnl-2017-312809

19. British Heart Foundation. The national audit of cardiac rehabilitation annual statistical report 2015. 2015. [Av. at: http://www.cardiacrehabilitation.org.uk/docs/BHF_NACR_Report_2015.pdf]
20. McCartan F, Bowers N, Turner J, Mandalia M, Kalnad N, Bishop-Bailey A et al. Introduction of a novel service model to improve uptake and adherence with cardiac rehabilitation within Buckinghamshire Healthcare NHS Trust. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2017;17(1):184. DOI: 10.1186/s12872-017-0606-2
21. Yohannes AM, Doherty P, Bundy C, Yalfani A. The long-term benefits of cardiac rehabilitation on depression, anxiety, physical activity and quality of life: The long-term benefits of cardiac rehabilitation. *Journal of Clinical Nursing*. 2010;19(19–20):2806–13. DOI: 10.1111/j.1365-2702.2010.03313.x
22. Lavie CJ, Arena R, Franklin BA. Cardiac Rehabilitation and Healthy Life-Style Interventions. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016;67(1):13–5. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.09.103
23. Brown JP, Clark AM, Dalal H, Welch K, Taylor RS. Effect of patient education in the management of coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2013;20(4):701–14. DOI: 10.1177/2047487312449308
24. Whalley B, Rees K, Davies P, Bennett P, Ebrahim S, Liu Z et al. Psychological interventions for coronary heart disease. The Cochrane Database of Systematic Reviews. 2011;8:CD002902. DOI: 10.1002/14651858.CD002902.pub3
25. Janssen V, Gucht VD, Dusseldorp E, Maes S. Lifestyle modification programmes for patients with coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2013;20(4):620–40. DOI: 10.1177/2047487312462824
26. Anderson L, Oldridge N, Thompson DR, Zwisler A-D, Rees K, Martin N et al. Exercise-Based Cardiac Rehabilitation for Coronary Heart Disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016;67(1):1–12. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.10.044
27. Aronov D.M., Bubnova M.G., Krasnitskiy V.B. Novel Approaches to Rehabilitation and Secondary Prevention of Survivors of ST-Elevation Myocardial Infarction. *Kardiologia*. 2015;55(12):125–32. [Russian: Аронов Д.М., Бубнова М.Г., Красницкий В.Б. Новые подходы к реабилитации и вторичной профилактики у больных, перенесших острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. *Кардиология*. 2015;55(12):125–32]
28. Sumner J, Harrison A, Doherty P. The effectiveness of modern cardiac rehabilitation: A systematic review of recent observational studies in non-attenders versus attenders. *PLOS ONE*. 2017;12(5):e0177658. DOI: 10.1371/journal.pone.0177658
29. Wolkani-Bartnik J, Pogorzelska H, Bartnik A. Patient Education and Quality of Home-Based Rehabilitation in Patients Older Than 60 Years After Acute Myocardial Infarction: *Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation and Prevention*. 2011;31(4):249–53. DOI: 10.1097/HCR.0b013e31821c1391
30. Lee HY, Kim JH, Kim BO, Byun Y-S, Cho S, Goh CW et al. Regular exercise training reduces coronary restenosis after percutaneous coronary intervention in patients with acute myocardial infarction. *International Journal of Cardiology*. 2013;167(6):2617–22. DOI: 10.1016/j.ijcard.2012.06.122
31. Aminlari A, Jazayeri Shooshtari M, Bakhshandeh AR. Association of cardiac rehabilitation with improvement in high sensitive C-reactive protein post-myocardial infarction. *Iranian Red Crescent Medical Journal*. 2012;14(1):49–50. PMID: 22737555
32. Hotta K, Kamiya K, Shimizu R, Yokoyama M, Nakamura-Ogura M, Tabata M et al. Stretching Exercises Enhance Vascular Endothelial Function and Improve Peripheral Circulation in Patients with Acute Myocardial Infarction. *International Heart Journal*. 2013;54(2):59–63. DOI: 10.1536/ihj.54.59
33. Cesari F, Marcucci R, Gori AM, Burgisser C, Francini S, Sofi F et al. Impact of a cardiac rehabilitation program and inflammatory state on endothelial progenitor cells in acute coronary syndrome patients. *International Journal of Cardiology*. 2013;167(5):1854–9. DOI: 10.1016/j.ijcard.2012.04.157
34. Zhang Y, Cao H, Jiang P, Tang H. Cardiac rehabilitation in acute myocardial infarction patients after percutaneous coronary intervention: A community-based study. *Medicine*. 2018;97(8):e9785. DOI: 10.1097/MD.0000000000009785
35. Schuler G, Adams V, Goto Y. Role of exercise in the prevention of cardiovascular disease: results, mechanisms, and new perspectives. *European Heart Journal*. 2013;34(24):1790–9. DOI: 10.1093/eurheartj/eh111
36. West RR, Jones DA, Henderson AH. Rehabilitation after myocardial infarction trial (RAMIT): multi-centre randomised controlled trial of comprehensive cardiac rehabilitation in patients following acute myocardial infarction. *Heart*. 2012;98(8):637–44. DOI: 10.1136/heartjnl-2011-300302
37. Rauch B, Davos CH, Doherty P, Saure D, Metzendorf M-I, Salzweidel A et al. The prognostic effect of cardiac rehabilitation in the era of acute revascularisation and statin therapy: A systematic review and meta-analysis of randomized and non-randomized studies – The Cardiac Rehabilitation Outcome Study (CROS). *European Journal of Preventive Cardiology*. 2016;23(18):1914–39. DOI: 10.1177/2047487316671181
38. Karmali KN, Davies P, Taylor F, Beswick A, Martin N, Ebrahim S. Promoting patient uptake and adherence in cardiac rehabilitation. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014;6:CD007131. DOI: 10.1002/14651858.CD007131.pub3
39. van Halewijn G, Deckers J, Tay HY, van Domburg R, Kotseva K, Wood D. Lessons from contemporary trials of cardiovascular prevention and rehabilitation: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Cardiology*. 2017; 232: 294–303. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.12.125
40. Piepoli MF, Corrà U, Adamopoulos S, Benzer W, Bjarnason-Wehrens B, Cupples M et al. Secondary prevention in the clinical management of patients with cardiovascular diseases. Core components, standards and outcome measures for referral and delivery: A Policy Statement from the Cardiac Rehabilitation Section of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation. Endorsed by the Committee for Practice Guidelines of the European Society of Cardiology. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2014;21(6):664–81. DOI: 10.1177/2047487312449597
41. Kabboul N, Tomlinson G, Francis T, Grace S, Chaves G, Rac V et al. Comparative Effectiveness of the Core Components of Cardiac Rehabilitation on Mortality and Morbidity: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Journal of Clinical Medicine*. 2018;7(12):514. DOI: 10.3390/jcm7120514
42. Listerman J, Bittner V, Sanderson BK, Brown TM. Cardiac Rehabilitation Outcomes: impact of comorbidities and age. *Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation and Prevention*. 2011;31(6):342–8. DOI: 10.1097/HCR.0b013e31822f189c
43. Buckley JP, Furze G, Doherty P, Speck L, Connolly S, Hinton S et al. BACPR scientific statement: British standards and core components for cardiovascular disease prevention and rehabilitation. *Heart*. 2013;99(15):1069–71. DOI: 10.1136/heartjnl-2012-303460
44. Furze G, Doherty P, Grant-Pearce C. Development of a UK National Certification Programme for Cardiac Rehabilitation (NCP_CR). *British Journal of Cardiology*. 2016; 23: 102–105. DOI: 10.5837/bjc.2016.024
45. British Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. The BACPR standards and core components for cardiovascular disease prevention and rehabilitation 2017. 3-rd ed. 2017. [Av. at: https://www.bacpr.com/resources/BACPR_Standards_and_Core_Components_2017.pdf]
46. Dalal HM, Doherty P, Taylor RS. Cardiac rehabilitation. *BMJ*. 2015;351:h5000. DOI: 10.1136/bmj.h5000
47. Doherty P, Salman A, Furze G, Dalal HM, Harrison A. Does cardiac rehabilitation meet minimum standards: an observational study using UK national audit? *Open Heart*. 2017;4(1):e000519. DOI: 10.1136/openhrt-2016-000519

Апарина О. П., Миронов Н. Ю., Федорова Е. А.,
Дзаурова Х. М., Майков Е. Б., Стукалова О. В., Голицын С. П.

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

МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ ТОМОГРАФИЯ СЕРДЦА С КОНТРАСТИРОВАНИЕМ ПРИ ИНТЕРВЕНЦИОННОМ ЛЕЧЕНИИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

Катетерная абляция на сегодняшний день является основным методом интервенционного лечения фибрилляции предсердий (ФП). Несмотря на совершенствование методики и накопление опыта выполняющего вмешательства персонала, частота рецидивов ФП после катетерных вмешательств по-прежнему остается высокой. В обзоре рассмотрены возможности применения магнитно-резонансной томографии сердца с контрастированием с целью повышения эффективности интервенционного лечения аритмии.

Ключевые слова	Фибрилляция предсердий; абляция; фиброз левого предсердия; МРТ сердца с контрастированием
Для цитирования	Aparina O.P., Mironov N.Yu., Fedorova E.A., Dzaurova K.M., Maykov E.B., Stukalova O.V. et al. Cardiac magnetic resonance imaging with contrast enhancement in treatment of atrial fibrillation. <i>Kardiologiya</i> . 2020;60(3):119–125. [Russian: Апарина О.П., Миронов Н.Ю., Федорова Е.А., Дзаурова Х.М., Майков Е.Б., Стукалова О.В. и др. Магнитно-резонансная томография сердца с контрастированием при интервенционном лечении фибрилляции предсердий. <i>Кардиология</i> . 2020;60(3):119–125.]
Автор для переписки	Федорова Елизавета Алексеевна. E-mail: dr.fedorova.ea@gmail.com

Современные методы интервенционного лечения фибрилляции предсердий и структурные изменения предсердного миокарда

Фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее распространенной формой аритмии, частота выявления которой увеличивается с возрастом. В общей популяции среди лиц моложе 40 лет распространенность ФП составляет около 2%, а среди людей старше 80 лет достигает 10% [1]. Помимо возраста, факторами, предрасполагающими к возникновению ФП, являются генетическая предрасположенность, различные заболевания сердечно-сосудистой системы (гипертоническая болезнь, ИБС, кардиомиопатии, пороки клапанов сердца), а также других органов и систем (тиреотоксикоз, заболевания легких, ожирение) [2, 3]. Важными преобладающими факторами возникновения ФП являются электролитные нарушения (гипокалиемия), а также токсические воздействия (лекарственные препараты, алкоголь) [4]. Однако в значительной части случаев тщательное клинико-инструментальное обследование не позволяет обнаружить причины развития ФП. Такое состояние принято называть «идиопатической» ФП, а в англоязычной литературе используется термин «lone atrial fibrillation» [5].

Фибрилляция предсердий не является жизнеугрожающей аритмией. Однако анализ многочисленных исследований показывает, что наличие аритмии сопровождается повышенным риском смерти, тромбоэмболических событий и СН. Кроме того, у больных ФП отмечается существенное снижение качества жизни и увеличение количества госпитализаций, обусловленных как самой аритмией, так и сопутствующими заболеваниями сердечно-сосудистой системы [6, 7].

В лечении ФП большое значение имеет тактика контроля ритма. Данный подход предполагает активные действия, нацеленные на восстановление и как можно более длительное сохранение синусового ритма с использованием медикаментозной антиаритмической терапии и/или нелекарственных методов лечения [7–10]. Однако эффективность антиаритмической терапии весьма ограничена, кроме того, большинство больных ФП не привержены постоянному приему лекарственных препаратов. По этим причинам в последние годы все большее распространение приобретает интервенционное лечение аритмии [7].

Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов 2017 г. инвазивное лечение ФП включает, в первую очередь, изоляцию легочных вен (ЛВ), поскольку исходящая из них эктопическая активность является наиболее частым пусковым фактором ФП [11]. Несмотря на патогенетическую обоснованность, эффективность катетерных абляций в среднем составляет не более 70% у пациентов с пароксизмальной формой ФП и примерно 50% у пациентов с персистирующей формой аритмии [11, 12]. При проспективном наблюдении пациентов с ФП после изоляции устьев ЛВ было установлено, что основной причиной рецидивов аритмии является возобновление проведения электрических импульсов из ЛВ на предсердия [7, 11].

У пациентов с длительно персистирующей и/или упорно рецидивирующей ФП отмечаются также другие патогенетические механизмы. В частности, появление способных провоцировать запуск ФП очагов эктопической активности вне ЛВ, а также гибель кардиомиоцитов предсердий с последующим их замещением соединительной тканью, т. н.

фиброзом [12–19]. По данным M.S. Spach с соавт., интерстициальный фиброз приводит к нарушению межклеточных контактов и образованию участков с односторонним блоком проведения электрического импульса, благодаря чему в этих зонах создаются условия для реализации механизма повторного входа возбуждения (re-entry) [17]. В 2013 г. H. Kottkamp предложил термин «фиброзная кардиомиопатия предсердий», что подразумевает поражение обоих предсердий в виде выраженного фиброза как субстрата для аритмии [12, 20, 21].

Необходимо отдельно подчеркнуть, что обнаружение очагов фиброза в миокарде предсердий в ходе процедуры катетерной абляции является достаточно сложной задачей. Определение точных границ очагов низкоамплитудной предсердной электрической активности, соответствующей зонам фиброза, является оператор-зависимой методикой, результаты которой могут существенно варьировать в зависимости от правильного позиционирования катетера в полости сердца [11, 22, 23]. Это обосновало потребность в создании альтернативной методики выявления предсердного фиброза, которая могла бы заменить трудоемкий процесс интраоперационного картирования предсердий. Такой методикой являлась магнитно-резонансная томография (МРТ) высокого разрешения с отсроченным контрастированием, позволившая впервые осуществить неинвазивную визуализацию тонкого предсердного миокарда с очагами накопления контрастного препарата, соответствующими зонами фиброза.

Роль МРТ с отсроченным контрастированием при визуализации фиброзных изменений левого предсердия

В настоящее время МРТ с отсроченным контрастированием является «золотым стандартом» диагностики рубцового поражения миокарда ЛЖ ишемической и неишемической природы и широко применяется в клинической практике. Высокую диагностическую ценность данный метод приобрел вследствие убедительных доказательств соответствия зон накопления контрастного препарата (отсроченного контрастирования через 15–20 минут после его внутривенного введения) на МР-томограммах зонам некроза, рубца и диффузного фиброза, подтвержденным патоморфологически [24–27] (рис. 1).

Методика МРТ с отсроченным контрастированием основана на способности гадолиний-содержащих контрастных препаратов распределяться во внеклеточном пространстве. При остром поражении миокарда накопление контрастного препарата связано с увеличением внеклеточного пространства вследствие нарушения целостности мембраны кардиомиоцитов, в участках рубцового поражения – с увеличением объема внеклеточного пространства, а также с замедлением процессов распределения и вымывания гадолиния вследствие ухудшения микроциркуляции [28].

Рисунок 1. Магнитно-резонансное изображение сердца высокого разрешения с отсроченным контрастированием



Стрелками обозначена тонкая стенка миокарда левого предсердия.

В последние годы применение МРТ стало возможным и для оценки миокарда предсердий. Успешная визуализация тонкого предсердного миокарда была осуществлена благодаря созданию и использованию новых МР-импульсных последовательностей. Данные градиентные МР-последовательности обладают высокой скоростью сбора данных (то есть высоким временным разрешением), что позволяет с большой скоростью изменять вектор магнитного поля томографа и формировать изображения исследуемых объектов. В новых МР-последовательностях также оптимизировано время получения изображений при помощи специальных алгоритмов сбора данных. Кроме того, в них применяется методика параллельного сканирования, позволяющая собрать больший объем информации об исследуемом объекте за единицу времени при удовлетворительном соотношении сигнал/шум [29]. Другим важным свойством новых МР-импульсных последовательностей является их высокое пространственное разрешение. Это означает, что мельчайший элемент МР-изображения – воксель [voxel – образовано из слов: объемный (англ. volumetric) и пиксель (англ. pixel)], обладающий тремя измерениями (шириной, глубиной и высотой), по своей ширине и глубине не превышает толщину предсердной стенки (2–3 мм). Так, размер вокселя в новых МР-импульсных последовательностях был не более 1,3×1,3×5 мм. Кроме того, на полученных МР-изображениях каждый воксель автоматически разделяется пополам до размера около 0,6×0,6×5 мм [30]. Третьим достижением, реализованным в усовершенствованных МР-последовательностях, является возможность коррекции артефактов движения предсердий в сердечном и дыхательном циклах, а также артефактов тока крови в легочных венах. Данная процедура осуществляется при помощи синхронизации получения изображений с ЭКГ и фазами дыхания [28].

Важным звеном работы на пути к визуализации зон фиброза является обработка полученных МР-изображений. Она включает обведение контуров тонкого предсердного миокарда и выявление зон фиброза, как участков, накопивших контрастный препарат. В настоящее время с целью достижения высокой точности и воспроизводимости выявления зон фиброза используются специализированные отечественные и зарубежные программы. Кроме того, это позволяет реконструировать трехмерные модели левого предсердия (ЛП) с картированными зонами фиброза и использовать их в ходе процедур катетерной аблации наряду с электроанатомическими моделями [31].

В работе L. C. Malcolme-Lawes продемонстрировано соответствие зон фиброза по МРТ и гистологических данных, полученных при интраоперационной биопсии предсердий. Независимыми группами исследователей (R. S. Oakes [29], D. D. Spragg [32] и L. C. Malcolme-Lawes [33]) при сопоставлении зон фиброза ЛП по данным МРТ с результатами внутрисердечного электрофизиологического картирования было установлено, что их локализация топографически хорошо совпадает с зонами снижения амплитуды электрического эндокардиального потенциала. Эти данные еще раз подтвердили возможность обнаружения фиброза ЛП при помощи МРТ и легли в основу изучения связанных с ним клинических закономерностей течения ФП.

Выявление фиброза предсердий при помощи МРТ с отсроченным контрастированием и интервенционное лечение ФП

В одной из первых работ, посвященных оценке структуры миокарда ЛП при помощи МРТ, R. S. Oakes и соавт. были проанализированы данные 81 больного с пароксизмальной и персистирующей формами ФП. Изображения ЛП были получены при помощи новой МР-импульсной последовательности высокого разрешения. Выявление зон фиброза было проведено при помощи специализированного программного обеспечения. Доля выявленных зон фиброза ЛП составила от 3,8 до 65,5% объема миокарда предсердия. Примечательно, что зоны фиброза в ЛП были выявлены как у пациентов с сочетанной сердечно-сосудистой патологией, так и у пациентов, у которых ФП являлась единственным заболеванием («идиопатическая» ФП, «lone AF») [29]. В дальнейшем аналогичные данные были получены в последующих исследованиях этой группы ученых, а также у независимых исследователей [32–35]. В отечественном исследовании фиброз ЛП от 0 до 70% (в среднем – 9%) был выявлен у пациентов с идиопатической формой ФП, а также у пациентов с ФП на фоне гипертонической болезни. В этом исследовании выраженность фиброзного поражения ЛП была определена при помощи специализированной оригинальной отечественной программы LGE Heart Analyzer [34, 35].

Важным разделом опубликованных работ явился поиск факторов, ассоциированных с выраженностью фиброзного поражения ЛП. В отечественных [34] и зарубежных [36] работах было показано, что выраженность фиброзного поражения ЛП коррелирует с расширением полости ЛП и снижением его сократимости. Это может быть связано с тем, что при механическом растяжении предсердий в них активируются фибробласты и синтез коллагеновых волокон. Можно также предположить обратное: фиброзно измененное предсердие теряет свои упругие и эластичные свойства и со временем может необратимо растягиваться. Другими факторами, которые могут приводить к перегрузке ЛП и развитию фиброзного поражения, не связанного с ФП, явились наличие систолической и диастолической дисфункции ЛЖ, гипертонической болезни [16, 33, 37].

Данные о взаимосвязи выраженности фиброза ЛП с особенностями клинического течения ФП остаются противоречивыми. Имеются исследования, продемонстрировавшие тенденцию к большему фиброзному поражению ЛП в случае персистирующей формы ФП [29]. Однако другие работы такой зависимости не продемонстрировали [16, 38–40]. Кроме того, не было выявлено связи выраженности фиброза с частотой рецидивирования ФП [15, 33, 37]. Неоднозначность подобных сведений может быть связана с различной антиаритмической терапией, принимаемой больными, а также с возможным бессимптомным течением аритмии и неправильной оценкой пациентами количества приступов ФП и их длительности.

В 2015 г. были опубликованы результаты исследования DECAAF [15]. Основной задачей авторов работы было определить взаимосвязь между степенью фиброза ЛП и риском рецидивирования ФП после проведения аблации. Для этого был введен показатель объемной доли фиброза в миокарде ЛП, выраженной в процентах. В исследовании приняли участие 15 центров из США, Австралии и Европы, было включено 260 пациентов, 65% которых страдали пароксизмальной формой ФП, а остальные 35% – персистирующей формой аритмии. Всем включенным пациентам проводили МРТ с контрастированием за 30 дней до операции и повторно в течение 90 дней после вмешательства. Риск рецидива аритмии оценивался через 325 и 475 суток после 90-дневного «слепого» периода восстановления (в первые 90 дней высок риск развития нарушения ритма сердца, ассоциированного с послеоперационным воспалением). После стандартизации по полу, возрасту, наличию артериальной гипертензии, объему ЛП и ФВ ЛЖ было установлено, что степень фиброза ЛП статистически значимо сопряжена с рецидивированием ФП после аблации. У пациентов с выраженностью фиброза ЛП менее 5%, в 84,6% рецидивы ФП в течение первого года после аблации не возникали. У пациентов с выраженностью фиброза ЛП более 35% ФП не рецидивировала в течение года лишь у 31%. Таким образом, каждый 1%

фиброзной ткани в ЛП статистически значимо увеличивает риск рецидива на 5,8%. Эти данные легли в основу шкалы фиброза Utah, которая позволяет оценивать потенциальную эффективность абляции по поводу ФП в зависимости от исходной выраженности фиброза в ЛП. Шкала Utah включает 4 степени: Utah I $\leq 5\%$, Utah II 6–20%, Utah III 21–35%, Utah IV $>35\%$. Было показано, что у пациентов с IV стадией фиброза ЛП по шкале Utah предпочтительнее подобрать адекватную ритмурежающую терапию, так как эффективность абляции в данном случае будет низкой. Принимая во внимание эти наблюдения, авторы предложили учитывать степень фиброза ЛП при выборе тактики ведения больных ФП [41, 42].

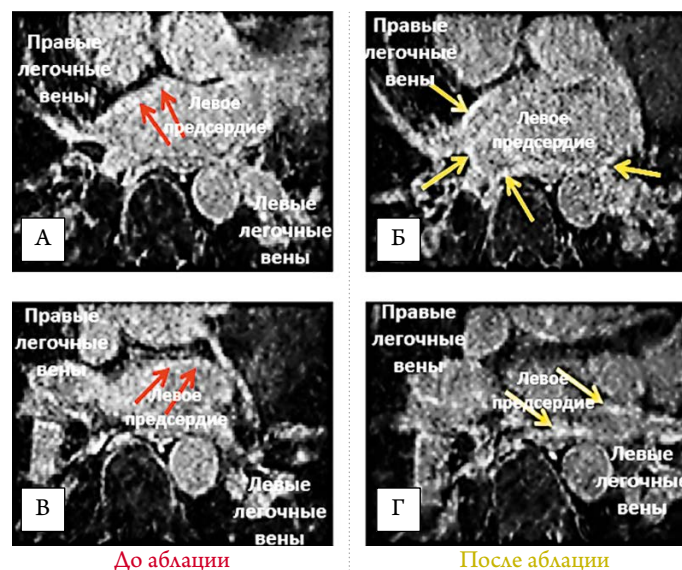
В дальнейшем эта группа исследователей сопоставила топографию имеющихся зон фиброза с местами нанесения абляционных воздействий. Было установлено, что у пациентов с ФП эффективность была связана с большим количеством зон фиброза, подвергшихся деструкции при абляции. Основываясь на этих данных, авторы предложили при планировании интервенционного лечения ФП использовать не только данные о количестве фиброза в ЛП, но и о топографии его распределения с целью планирования индивидуальной техники интервенционного лечения [40].

Таким образом, данные о фиброзе ЛП, его количестве и топографии могут быть использованы для решения вопроса о целесообразности проведения интервенционного лечения, а также при планировании объема вмешательства (рис. 2).

Как было упомянуто выше, многочисленные работы свидетельствуют о том, что возобновление проведения электрических импульсов из АВ на предсердия является одной из основных причин рецидивирования ФП [11]. В связи с этим в ряде исследований была изучена возможность оценки постабляционных рубцов при помощи МРТ с контрастированием.

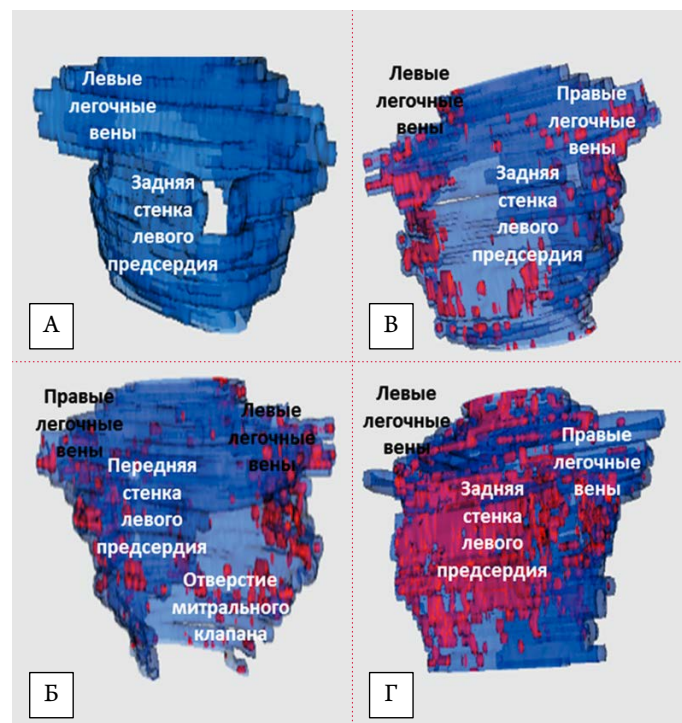
В пилотной работе D.S. Peters с соавт. были впервые описаны МР-изображения миокарда ЛП у пациентов с ФП с постабляционными повреждениями [43]. В исследовании приняли участие 23 человека. МРТ с отсроченным контрастированием проводилась до и после выполнения интервенционного вмешательства. До выполнения радиочастотной катетерной абляции феномен отсроченного контрастирования не наблюдался в области устьев АВ и ЛП (рис. 3). После проведения радиочастотной катетерной абляции накопление контрастного препарата было выявлено у 100% обследуемых. Примечательно, что только у 62% пациентов удалось добиться циркулярной замкнутой изоляции АВ по данным МРТ. Также было показано, что у пациентов с рецидивами аритмии после абляции циркулярная изоляция АВ по данным МРТ достигнута не была. В настоящее время установлено, что повреждения миокарда предсердий в течение первых суток после абляции, отраженные на МРТ зонами интенсивного отсроченного контрастирования, представлены очагами отека, воспаления и некроза [33, 44]. Часть из этих зон, по-видимому, области отека и воспаления, регрессиру-

Рисунок 2. Магнитно-резонансное изображение сердца высокого разрешения с отсроченным контрастированием



Красными стрелками обозначена стенка миокарда левого предсердия (А, В). Желтыми стрелками обозначены зоны появления накопления контрастного препарата в соответствующих зонах легочных вен у этих же пациентов (С, Д). Зоны топографически соответствуют местам нанесения абляционных воздействий. Изображения получены через 24 часа после катетерной абляции.

Рисунок 3. Примеры трехмерного моделирования левого предсердия в программе LGE Heart Analyzer



Синим обозначен здоровый миокард левого предсердия, красным – зоны фиброза. А – отсутствие фиброза в левом предсердии у здоровых лиц. Б – зоны фиброза в области устьев легочных вен, по передней и задней стенке левого предсердия, выраженность 9%. В – зоны фиброза преимущественно в области устьев легочных вен и по задней стенке левого предсердия, выраженность 15%. Г – выраженное фиброзное поражение левого предсердия, 37%, обширная зона фиброза по задней стенке левого предсердия.

ет, а часть трансформируется в рубцовую ткань, которую можно выявлять при помощи МРТ и в более поздние сроки [45]. В последующих работах эти данные подтвердились: было продемонстрировано, что полная циркулярная изоляция АВ постаблационным рубцом по данным МРТ в более поздние сроки, наряду с количеством циркулярно изолированных АВ, ассоциирована с более высокой эффективностью вмешательства [46]. В дальнейшем другой группой исследователей было показано, что достичь полной изоляции АВ после первой аблации крайне затруднительно (лишь у 7% пациентов), если оценивать критерии циркулярной изоляции по данным МРТ [43].

Значительный интерес представляют данные двух пилотных работ, оценивающих при помощи МРТ повреждения после криоаблации устьев АВ. В экспериментальной работе, выполненной на собаках, операция проводилась под контролем МРТ благодаря использованию МРТ совместимых устройств. Острые постаблационные повреждения оценивались интраоперационно при помощи МРТ с контрастированием. В дальнейшем их сопоставляли с хроническими повреждениями, визуализированными при помощи МРТ через 3 месяца после вмешательства. Аналогично данным по использованию радиочастотных катетерных воздействий было продемонстрировано, что зона острых повреждений в момент воздействия оказалась большей по площади, окружала 100% периметра АВ и была обусловлена отеком и воспалением. Через 3 месяца площадь циркулярной изоляции АВ уменьшалась до $95,5 \pm 4,3\%$ [47].

В дальнейшем экспериментальные данные нашли подтверждение в клинической работе I. Saeda. 44 пациентам, включенным в исследование, проводили МРТ с контрастированием перед вмешательством и на 14 и 20-е дни после криоаблации. Производилось сопоставление интраоперационных электрофизиологических критериев изоляции АВ с результатами МРТ. Аналогично ранее представленным работам у всех 44 больных достигнуты критерии полной электрической изоляции АВ, однако полное циркулярное накопление контрастного препарата отмечено лишь у 49,3% пациентов на 14-й день и 31,8% пациентов на 20-й день после вмешательства [48].

Таким образом, технология визуализации аблационных повреждений на трехмерных моделях ЛП и их сопоставление с позицией внутрисердечных электродов, а также с критериями изоляции АВ по данным электрофизиологического исследования находятся на начальном этапе и требуют дальнейшего совершенствования [46, 49]. Тем не менее по данным МРТ именно сформированный циркулярный рубец, окружающий все АВ, был ассоциирован с более высокой эффективностью операции [24], особенно в случае имевшегося у пациента исходного фиброзного поражения в области устьев АВ. Некоторые авторы предлагают выявлять при помощи МРТ АВ, не изолированные при первой аблации, для планирования объема повторных вмешательств и повышения их эффективности [50].

Заключение

В настоящее время применение МРТ сердца при ФП отдельно отмечено в клинических рекомендациях, однако роль этого метода исследования, по мнению авторов рекомендаций, требует дальнейшего изучения. Результаты опубликованных пилотных исследований убедительно демонстрируют высокую ценность МРТ с контрастированием в качестве нового метода обследования пациентов с ФП. В дальнейшей перспективе МРТ с контрастированием может стать еще одним инструментом для принятия решения о тактике ведения пациентов с ФП, основываясь на данных о выраженности фиброзного поражения ЛП. Данные о топографии фиброзного поражения ЛП и постаблационных повреждений могут быть ценными при планировании интервенционных вмешательств у пациентов с рецидивами аритмии. В настоящее время проводится ряд проспективных клинических исследований, связанных с интервенционным лечением ФП и данными о фиброзе ЛП. Ожидается, что их результаты смогут определить место МРТ сердца с контрастированием при интервенционном лечении больных ФП.

Авторы заявляют

об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 15.04.19

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Revishvili A.Sh., Shlyakhto E.V., Sulimov V.A., Rzaev F.G., Gorev M.V., Nardaya Sh.G. et al. Recommendations RKO, VNOA and ASSH 'Diagnosis and treatment of atrial fibrillation' 2017. 211p. 2017. [Russian: Ревишвили А.Ш., Шляхто Е.В., Сулимов В.А., Рзаев Ф.Г., Горев М.В., Нардая Ш.Г. и др. Рекомендации РКО, ВНОА и АССХ «Диагностика и лечение фибрилляции предсердий» 2017. 211 с. Доступно на: <http://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/af.pdf>]
2. Akramova E.G. Characteristic of cardiac rhythm disturbances in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Clinical medicine. 2013;91(2):41–4. [Russian: Акрамова Э.Г. Характеристика нарушений ритма сердца у больных хронической обструктивной болезнью легких. Клиническая медицина. 2013;91(2):41-4]
3. Shcherbakova N.V., Meshkov A.N., Boytsov S.A. Exome sequencing and the diagnostics of complex disease predisposition in preventive medicine. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2013;12(6):24–8. [Russian: Щербакова Н.В., Мешков А.Н., Бойцов С.А. Применение метода секвенирования экзома для диагностики предрасположенности к комплексным заболеваниям в профилактической медицине. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2013;12(6):24-8]
4. Kostyukovich M.V., Zykov K.A., Mironova N.A., Agapova O.Yu., Shevelev A.Ya., Efremov E.E. et al. Role of Autoantibodies Against β -Adrenergic Receptor in Cardiovascular Disease. Kardiologia. 2016;56(12):82–91. [Russian: Костюкович М.В., Зыков К.А., МIRONOVA Н.А., АГАПОВА О.Ю., ШЕВЕЛЕВ А.Я., ЕФРЕМОВ Е.Е. и др. Роль аутоантител Против β -Адренергического Рецептора в Кардиоваскулярной Болезни. Кардиология. 2016;56(12):82-91.]

- Миронова Н.А., Агапова О.Ю., Шевелев А.Я., Ефремов Е.Е. и др. Роль аутоантител к $\beta 1$ -адренорецептору при сердечно-сосудистых заболеваниях. *Кардиология*. 2016;56(12):82-91]
5. Ball J, Carrington MJ, McMurray JJV, Stewart S. Atrial fibrillation: Profile and burden of an evolving epidemic in the 21st century. *International Journal of Cardiology*. 2013;167(5):1807-24. DOI: 10.1016/j.ij-card.2012.12.093
6. Yakovenko TV, Shubik Yu.V., Kostyuk G.P., Kryatova T.V. Quality of life of patients with different types of arial fibrillation and effect of treatment of nosogenic psychic disorders. *Journal of Arrhythmology*. 2008; 51:36-9. [Russian: Яковенко Т.В., Шубик Ю.В., Костюк Г.П., Крятова Т.В. Качество жизни пациентов с различными формами фибрилляции предсердий и влияние на него лечения нозогенных психических реакций. *Вестник Аритмологии*. 2008; 51:36-9]
7. Kirchhof P, Auricchio A, Bax J, Crijns H, Camm J, Diener H-C et al. Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: executive summary: Recommendations from a consensus conference organized by the German Atrial Fibrillation Competence NETwork (AFNET) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). *European Heart Journal*. 2007;28(22):2803-17. DOI: 10.1093/eurheartj/ehm358
8. Yuricheva Yu.A., Maykov E.B., Sokolov S.F., Mironov N.Yu., Klimenko Yu.L., Kratskina T.L. et al. Efficacy and safety of a new class III antiarrhythmic drug niferidil in relieving persistent forms of atrial fibrillation and flutter. *Kardiologicheskij Vestnik*. 2011;6(1):5-15. [Russian: Юричева Ю.А., Майков Е.Б., Соколов С.Ф., Миронов Н.Ю., Клименко Ю.Л., Крацкина Т.Л. и др. Эффективность и безопасность нового антиаритмического препарата III класса ниферидила в купировании персистирующей формы фибрилляции и трепетания предсердий. *Кардиологический вестник*. 2011;6(1):5-15]
9. Mironov N.Yu., Vlodzyanovskiy V.V., Yuricheva Yu.A., Sokolov S.F., Golitsyn S.P., Rosenstraukh L.V. et al. Safety and Effectiveness of Electrical and Pharmacological Cardioversion in Persistent Atrial Fibrillation. Part I: Study Rationale, Design and Assessment of Effectiveness. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2018;14(5):664-9. [Russian: Миронов Н.Ю., Влодзыновский В.В., Юричева Ю.А., Соколов С.Ф., Голицын С.П., Розенштраух Л.В. и др. Проспективное рандомизированное исследование эффективности и безопасности электрической и медикаментозной кардиоверсии при персистирующей фибрилляции предсердий. Часть 1: методология исследования и оценка эффективности. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2018;14(5):664-9]. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-5-664-669
10. Novikov I.A., Mironov N.Yu., Maykov E.B., Kovalenko A.S. Advances of balloon cryoablation for treatment of atrial fibrillation. *Kardiologicheskii vestnik*. 2018;13(3):10-5. [Russian: Новиков И.А., Миронов Н.Ю., Майков Е.Б., Коваленко А.С. Возможности баллонной криоабляции в лечении больных с фибрилляцией предсердий. *Кардиологический вестник*. 2018;13(3):10-5]. DOI: 10.17116/Cardiobulletin20181303110
11. 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
12. Kirchhof 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: Kirchhof 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
13. Kottkamp H, Bender R, Berg J. Catheter Ablation of Atrial Fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015;65(2):196-206. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.10.034
14. Krueger MW, Dorn A, Keller DUJ, Holmqvist F, Carlson J, Platonov PG et al. In-silico modeling of atrial repolarization in normal and atrial fibrillation remodeled state. *Medical & Biological Engineering & Computing*. 2013;51(10):1105-19. DOI: 10.1007/s11517-013-1090-1
15. 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
16. Aparina O.P., Chikhireva L.N., Stukalova O.V., Mironova N.A., Kashtanova S.Yu., Ternovoy S.K. et al. Atrial Fibrillation as Consequence and Cause of Structural Changes of Atria. *Kardiologia*. 2014;54(11):57-64. [Russian: Апарина О.П., Чихирева Л.Н., Стукалова О.В., Миронова Н.А., Каштанова С.Ю., Терновой С.К. и др. Мерцательная аритмия как следствие и причина структурных изменений предсердий. *Кардиология*. 2014;54(11):57-64]
17. Spach MS, Boineau JP. Microfibrosis Produces Electrical Load Variations Due to Loss of Side-to-Side Cell Connections; A Major Mechanism of Structural Heart Disease Arrhythmias. *Pacing and Clinical Electrophysiology*. 1997;20(2):397-413. DOI: 10.1111/j.1540-8159.1997.tb06199.x
18. Stiles MK, John B, Wong CX, Kuklik P, Brooks AG, Lau DH et al. Paroxysmal Lone Atrial Fibrillation Is Associated With an Abnormal Atrial Substrate. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;53(14):1182-91. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.11.054
19. Krueger MW, Rhode KS, O'Neill MD, Rinaldi CA, Gill J, Razavi R et al. Patient-specific modeling of atrial fibrosis increases the accuracy of sinus rhythm simulations and may explain maintenance of atrial fibrillation. *Journal of Electrocardiology*. 2014;47(3):324-8. DOI: 10.1016/j.jelectrocard.2013.11.003
20. Higuchi K, Akkaya M, Akoum N, Marrouche NF. Cardiac MRI assessment of atrial fibrosis in atrial fibrillation: implications for diagnosis and therapy. *Heart*. 2014;100(7):590-6. DOI: 10.1136/heartjnl-2013-303884
21. Narayan SM, Baykaner T, Clopton P, Schricker A, Lalani GG, Krummen DE et al. Ablation of Rotor and Focal Sources Reduces Late Recurrence of Atrial Fibrillation Compared With Trigger Ablation Alone—extended follow-up of the CONFIRM trial (Conventional Ablation for Atrial Fibrillation With or Without Focal Impulse and Rotor Modulation). *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;63(17):1761-8. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.02.543
22. Lin Y-J, Lo M-T, Lin C, Chang S-L, Lo L-W, Hu Y-F et al. Prevalence, Characteristics, Mapping, and Catheter Ablation of Potential Rotors in Nonparoxysmal Atrial Fibrillation. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2013;6(5):851-8. DOI: 10.1161/CIRCEP.113.000318
23. 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
24. Flett AS, Hasleton J, Cook C, Hausenloy D, Quarta G, Ariti C et al. Evaluation of Techniques for the Quantification of Myocardial Scar of Differing Etiology Using Cardiac Magnetic Resonance. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2011;4(2):150-6. DOI: 10.1016/j.jcmg.2010.11.015
25. Stukalova O.V., Gupalo E.M., Mironova N.A., Egiazyryan L.G., Utsumeva M.D. Role of contrast-enhanced cardiac MRI in diagnosing myocarditis with different clinical courses. *Russian Heart Journal*. 2016;15(2):133-40. [Russian: Стукалова О.В., Гупало Е.М., Миронова Н.А., Егиязрян Л.Г., Утумева М.Д. Роль МРТ сердца с контрастированием в диагностике миокардита с различным клиническим течением. *Сердце: журнал для практикующих врачей*. 2016;15(2):133-40]. DOI: 10.18087/rhj.2016.2.2171
26. Stukalova O.V., Mironova N.A., Utsumeva M.D., Kashtanova S. Yu., Malkina T.A., Golitsyn S.P. et al. Method for determining severity of fibrous myocardial damage using mrt for selecting candidates for cardiac resynchronising therapy. Patent RU 2685643C1. [Russian: Стукалова О.В., Миронова Н.А., Утумева М.Д., Каштанова С.Ю., Малкина Т.А., Голицын С.П. и др. Способ определения выраженности фиброзного поражения миокарда с помощью МРТ для отбора кандидатов на проведение сердечной ресинхронизирующей терапии. Патент RU 2685643C1. Заявка 2018140017 от 13.11.2018. Доступно на: https://yandex.ru/patents/doc/RU2685643C1_20190422]

27. Utsumueva M.D., Mironova N.A., Kashtanova S.Yu., Stukalova O.V. Possibilities of cardiac magnetic resonance in selection of candidates for cardiac resynchronization therapy. *Medical Visualization*. 2018;22(4):20–31. [Russian: Утсумева М.Д., Миронова Н.А., Каштанова С.Ю., Стукалова О.В. Возможности магнитно-резонансной томографии сердца при отборе кандидатов на сердечную ресинхронизирующую терапию. *Медицинская визуализация*. 2018;22(4):20–31]. DOI: 10.24835/1607-0763-2018-4-20-31
28. Croisille P, Revel D, Saeed M. Contrast agents and cardiac MR imaging of myocardial ischemia: from bench to bedside. *European Radiology*. 2006;16(9):1951–63. DOI: 10.1007/s00330-006-0244-z
29. Oakes RS, Badger TJ, Kholmovski EG, Akoum N, Burgon NS, Fish EN et al. Detection and Quantification of Left Atrial Structural Remodeling With Delayed-Enhancement Magnetic Resonance Imaging in Patients With Atrial Fibrillation. *Circulation*. 2009;119(13):1758–67. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.811877
30. Karim R, Arujuna A, Brazier A, Gill J, Rinaldi CA, O'Neill M et al. Automatic Segmentation of Left Atrial Scar from Delayed-Enhancement Magnetic Resonance Imaging. In: *Functional Imaging and Modeling of the Heart* Metaxas DN, Axel L, editors -Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg;2011. [Series Title: Lecture Notes in Computer Science DOI: 10.1007/978-3-642-21028-0_8]
31. Karim R, Housden RJ, Balasubramaniam M, Chen Z, Perry D, Uddin A et al. Evaluation of current algorithms for segmentation of scar tissue from late Gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance of the left atrium: an open-access grand challenge. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2013;15(1):105. DOI: 10.1186/1532-429X-15-105
32. Spragg DD, Khurram I, Zimmerman SL, Yarmohammadi H, Barcelon B, Needleman M et al. Initial experience with magnetic resonance imaging of atrial scar and co-registration with electroanatomic voltage mapping during atrial fibrillation: Success and limitations. *Heart Rhythm*. 2012;9(12):2003–9. DOI: 10.1016/j.hrthm.2012.08.039
33. 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
34. Aparina O.P., Stukalova O.V., Parkhomenko D.V., Mironova N.A., Butorova E.A., Bolotova M.N. et al. Characteristics of left atrial myocardium structure in atrial fibrillation and healthy volunteers according to late gadolinium enhancement magnetic resonance imaging. *Journal of Arrhythmology*. 2014;77:5–12. [Russian: Апарина О.П., Стукалова О.В., Пархоменко Д.В., Миронова Н.А., Буторова Е.А., Болотова М.Н. и др. Характеристика структуры миокарда левого предсердия у больных мерцательной аритмией и здоровых добровольцев по данным магнитно-резонансной томографии с отсроченным контрастированием. *Вестник аритмологии*. 2014;77:5–12]
35. Aparina O.P., Stukalova O.V., Parkhomenko D.V., Mironova N.A., Strazdenj E.Yu., Ternovoy S.K. et al. Structural and Functional Properties of the Left Atrium in Healthy Volunteers and Patients With Atrial Fibrillation: Data of Magnetic Resonance Imaging. *Kardiologia*. 2017;57(9):5–13. [Russian: Апарина О.П., Стукалова О.В., Пархоменко Д.В., Миронова Н.А., Стразденъ Е.Ю., Терновой С.К. и др. Структурно-функциональные характеристики левого предсердия у здоровых добровольцев и пациентов с фибрилляцией предсердий по данным магнитно-резонансной томографии сердца. *Кардиология*. 2017;57(9):5–13]. DOI: 10.18087/cardio.2017.9.10029
36. Kuppahally SS, Akoum N, Burgon NS, Badger TJ, Kholmovski EG, Vijayakumar S et al. Left Atrial Strain and Strain Rate in Patients With Paroxysmal and Persistent Atrial Fibrillation: Relationship to Left Atrial Structural Remodeling Detected by Delayed-Enhancement MRI. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2010;3(3):231–9. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.109.865683
37. Akkaya M, Higuchi K, Koopmann M, Burgon N, Erdogan E, Damal K et al. Relationship between left atrial tissue structural remodelling detected using late gadolinium enhancement MRI and left ventricular hypertrophy in patients with atrial fibrillation. *Europace*. 2013;15(12):1725–32. DOI: 10.1093/europace/eut147
38. Beinart R, Khurram IM, Liu S, Yarmohammadi H, Halperin HR, Bluemke DA et al. Cardiac magnetic resonance T1 mapping of left atrial myocardium. *Heart Rhythm*. 2013;10(9):1325–31. DOI: 10.1016/j.hrthm.2013.05.003
39. Ling L, McLellan AJA, Taylor AJ, Iles LM, Ellims AH, Kumar S et al. Magnetic resonance post-contrast T1 mapping in the human atrium: Validation and impact on clinical outcome after catheter ablation for atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2014;11(9):1551–9. DOI: 10.1016/j.hrthm.2014.06.012
40. 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
41. McGann C, Akoum N, Patel A, Kholmovski E, Revelo P, Damal K et al. Atrial Fibrillation Ablation Outcome Is Predicted by Left Atrial Remodeling on MRI. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2014;7(1):23–30. DOI: 10.1161/CIRCEP.113.000689
42. Akoum N, Daccarett M, McGann C, Segerson N, Vergara G, Kuppahally 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
43. Peters DC, Wylie JV, Hauser TH, Nezafat R, Han Y, Woo JJ et al. Recurrence of Atrial Fibrillation Correlates With the Extent of Post-Procedural Late Gadolinium Enhancement. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2009;2(3):308–16. DOI: 10.1016/j.jcmg.2008.10.016
44. McGann C, Kholmovski E, Blauer J, Vijayakumar S, Haslam T, Cates J et al. Dark Regions of No-Reflow on Late Gadolinium Enhancement Magnetic Resonance Imaging Result in Scar Formation After Atrial Fibrillation Ablation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;58(2):177–85. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.04.008
45. Arujuna A, Karim R, Caulfield D, Knowles B, Rhode K, Schaeffter T et al. Acute Pulmonary Vein Isolation Is Achieved by a Combination of Reversible and Irreversible Atrial Injury After Catheter Ablation: Evidence From Magnetic Resonance Imaging. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2012;5(4):691–700. DOI: 10.1161/CIRCEP.111.966523
46. Taclas JE, Nezafat R, Wylie JV, Josephson ME, Hsing J, Manning WJ et al. Relationship between intended sites of RF ablation and post-procedural scar in AF patients, using late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance. *Heart Rhythm*. 2010;7(4):489–96. DOI: 10.1016/j.hrthm.2009.12.007
47. Lichter J, Kholmovski EG, Coulombe N, Ghafoori E, Kamali R, MacLeod R et al. Real-time magnetic resonance imaging-guided cryoablation of the pulmonary veins with acute freeze-zone and chronic lesion assessment. *EP Europace*. 2019;21(1):154–62. DOI: 10.1093/europace/euy089
48. Saeed I, Soltys JS, Gupta S, Longmore R. Post ablation timing to best visualize left-atrial lesions: a feasibility study. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2016;18(S1):P203. DOI: 10.1186/1532-429X-18-S1-P203
49. Hunter RJ, Jones DA, Boubertakh R, Malcolm-Lawes LC, Kanagaratnam P, Juli CF et al. Diagnostic Accuracy of Cardiac Magnetic Resonance Imaging in the Detection and Characterization of Left Atrial Catheter Ablation Lesions: A Multicenter Experience. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2013;24(4):396–403. DOI: 10.1111/jce.12063
50. Bokeria L.A., Bazaev V.A., Filatov A.G., Bokeria O.L., Melikulov A Kh., Viskov R.V. et al. Endocardial mapping for catheter radiofrequency ablation in patients with atrial fibrillation. *Annals of Arrhythmology*. 2005;2(3):25–31. [Russian: Бокерия Л.А., Базаев В.А., Филатов А.Г., Бокерия О.Л., Меликулов А.Х., Висков Р.В. и др. Эндокардиальное картирование при катетерной радиочастотной абляции у пациентов с фибрилляцией предсердий. *Анналы аритмологии*. 2005;2(3):25–31]

Ткачева О. Н., Остроумова О. Д., Котовская Ю. В., Кочетков А. И., Переверзев А. П., Краснов Г. С.
ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр»
ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава РФ, Москва, Россия

ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ: ВОЗМОЖЕН ЛИ ДЕПРЕСКРАЙБИНГ?

Депрескрайбинг – это практика запланированной отмены, снижения дозы или замены лекарственного средства на более безопасное. В лечении хронической сердечной недостаточности (ХСН) используются одновременно несколько групп лекарственных средств (ЛС), что повышает риск развития нежелательных лекарственных реакций, особенно у пациентов пожилого и старческого возраста. В результате систематического поиска и анализа литературы была оценена возможность депрескрайбинга следующих лекарственных групп: 1) ЛС, влияющие на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, 2) бета-блокаторы, 3) дигоксин, 4) диуретики. Были проанализированы 3 систематических обзора и ряд исследований для определения наиболее возможных и потенциально оптимальных режимов депрескрайбинга при ХСН. Определено, что депрескрайбинг при ХСН имеет крайне ограниченный потенциал применения из-за доказанного очевидного влияния ряда групп ЛС на прогноз и выраженность клинической симптоматики у пациентов с ХСН.

Ключевые слова Сердечная недостаточность, пожилой и старческий возраст, депрескрайбинг, полипрагмазия, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов к ангиотензину II, бета-блокаторы, диуретики, дигоксин

Для цитирования Tkacheva O. N., Ostroumova O. D., Kotovskaya Yu. V., Kochetkov A. I., Pereverzev A. P., Krasnov G. S. Treatment of chronic heart failure: is deprescribing possible? *Kardiologiia*. 2020;60(3):126–136. [Russian: Ткачева О. Н., Остроумова О. Д., Котовская Ю. В., Кочетков А. И., Переверзев А. П., Краснов Г. С. Лечение хронической сердечной недостаточности: возможен ли депрескрайбинг? *Кардиология*. 2020;60(3):126–136.]

Автор для переписки Остроумова Ольга Дмитриевна. E-mail: ostroumova.olga@mail.ru

Депрескрайбинг – практика запланированной контролируемой отмены, замены и снижения дозы лекарственных средств (ЛС), он рассматривается как один из методов борьбы с полипрагмазией [1, 2].

Как общая концепция, депрескрайбинг может быть представлен в нескольких режимах [2].

- 1) Отмена препарата. Она может выполнена и одномоментно, и в режиме постепенного понижения дозы (тейперинга).
- 2) Снижение дозы до минимально эффективной или до признанной «низкой» по данным клинических исследований, также в режиме постепенного снижения дозы (тейперинг).
- 3) Замена на более безопасный класс препаратов.

Вопросы рационального назначения и сочетания комплекса ЛС особенно актуальны для пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), которые в подавляющем большинстве случаев неопределенно долго получают большое количество препаратов, относящихся к различным фармакологическим группам. В частности, согласно исследованиям, медиана количества одновременно назначенных ЛС среди этой когорты пациентов составляет от 6 до 11 [3], а частота применения 10 и более препаратов достигает 26% [4]. Полипрагмазия служит фактором, повышающим риск нежелательных лекарственных реакций (НЛР) и взаимодействий между препаратами, а также снижает приверженность больных

к лечению. В мета-анализе Е. В. Воекер с соавт. [5], в который вошли 5367 пациентов из 4-х проспективных наблюдательных многоцентровых исследований (доля больных в возрасте 65–76 лет составляла 26–50%, 77 лет и старше – 16–50%), полипрагмазия статистически значимо увеличивала риск НЛР: как непредсказуемых (отношение шансов (ОШ) 1,21, 95% доверительный интервал (ДИ): 1,03–1,44; $p < 0,05$), так и предсказуемых (ОШ 1,85, 95% ДИ: 1,34–2,56; $p < 0,05$).

В этой связи депрескрайбинг ЛС у пациентов с ХСН может рассматриваться как инструмент, позволяющий снизить риск возникновения НЛР. Для оценки возможности депрескрайбинга ЛС при ХСН мы проанализировали доказательную базу, разделив ее на 2 части: (1) депрескрайбинг при СН с низкой фракцией выброса (СНнФВ)/СН с промежуточной ФВ (СНпФВ) и (2) депрескрайбинг при СН с сохраненной ФВ (СНсФВ).

Исследования по депрескрайбингу при СНнФВ

Центральным в доказательной базе по депрескрайбингу ЛС при ХСН можно считать систематический обзор и мета-анализ I. Норрег с соавт. [3] от 2014 года, в который были включены результаты 26 исследований, как рандомизированных контролируемых (РКИ), так и наблюдательных [6–32]. Работы были разделены по классам исследуемых ЛС: 1) влияющие на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС),

2) β -адреноблокаторы (ББ), 3) дигоксин, 4) диуретики, 5) нитраты, 6) ацетилсалициловая кислота в низких дозах, 7) ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы. В рамках настоящего обзора рассматриваются только первые 4 группы ЛС. Наиболее значимые исследования представлены в таблице, с которой можно ознакомиться на сайте www.ossn.ru.

В этот систематический обзор в подавляющем большинстве случаев были включены работы по депрескرایбингу ЛС при СНнФВ, либо данные о ФВ левого желудочка (ФВ ЛЖ) приведены не были [3]. В структуре мета-анализа выделяется двойное слепое РКИ The Digitalis Investigation Group (DIG) [6], где рассматривается подгруппа пациентов с СНсФВ.

Лекарственные средства, влияющие на РААС

Были представлены только ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ). Исследователи включили в систематический обзор 5 исследований [7–11]. В этих исследованиях принимали участие от 5 до 572 пациентов с СНнФВ [10] и с СН с неопределенной ФВ (данные о ФВ отсутствуют) [7–9, 11]; продолжительность периода наблюдения от 3–4 дней до 78 недель [7–11]. В качестве конечных точек использовались данные клинических, функциональных, инструментальных и лабораторных исследований: уровень артериального давления (АД), тредмил-тест (время в течение тредмил-теста при максимальной нагрузке, максимальная продолжительность нагрузки, максимальная ЧСС), уровень гормонов (предсердный натрий-уретический пептид, альдостерон, эндотелин-1, аргинин-вазопрессин, ренин плазмы, норадреналин). Авторы обращают особое внимание на исследование CARMEN (The Carvedilol and ACE-Inhibitor Remodelling Mild Heart Failure Evaluation Trial) [11], где некоторые участники, рандомизированные в группу карведилола ($n=191$), прежде принимали иАПФ (62%), но отследить результаты в этой подгруппе и сделать конкретные выводы по возможности их депрескرایбинга текст оригинальной публикации не позволил.

Бета-адреноблокаторы

В отношении депрескرایбинга ББ в систематический обзор [3] было включено 3 наблюдательных исследования [12–14], однако из-за очень малых размеров выборок (от 13 до 24 пациентов) и отсутствия группы сравнения провести мета-анализ авторам не удалось. Абсолютное большинство работ, включенных в систематический обзор I. Норрег с соавт. [3], касались депрескرایбинга дигоксина и нитратов.

Дигоксин

I. Норрег с соавт. [3] провели мета-анализ 7 РКИ, посвященных отмене дигоксина [6, 21–26]. Размеры вы-

борок пациентов колебались от 25 до 6800 пациентов, из них в мета-анализ вошли данные 2987 пациентов [3]. Сроки наблюдения также существенно варьировали – от 22 дней до 58 месяцев [3]. Первичными конечными точками считали смерть от всех причин и случаи госпитализаций по любой причине. Организаторами исследований оценивались также суррогатные конечные точки: частота сердечных сокращений (ЧСС), АД, показатели эхокардиографии [6, 21–26]. Практически во всех исследованиях ФВ ЛЖ была снижена (от 26 до 30%), только в одном исследовании [6] была выделена подгруппа пациентов с СНсФВ ($n=988$) [6]. По результатам мета-анализа, при отмене дигоксина были отмечены рост числа госпитализаций из-за прогрессирования СН (относительный риск (ОР) 1,30, 95% ДИ: 1,16–1,46; $p<0,0001$); статистически значимых изменений в отношении смерти от всех причин (ОР 1,00, 95% ДИ: 0,90–1,12; $p=0,95$) и госпитализации по любой причине (ОР 1,03, 95% ДИ: 0,98–1,09; $p=0,27$) выявлено не было [3].

В заключении авторы данного систематического обзора делают вывод о том, что исследования по отмене ЛС при ХСН в своем большинстве перекрестные или наблюдательные, период наблюдения составляет менее года, а размер выборки во многих из них был крайне мал [14]. Они специально подчеркивают, что исследования, включенные в мета-анализ, отражают совершенно другую эпоху лечения ХСН – ведь большинство имеющихся в литературе исследований проводилось в отношении отмены дигоксина, который был назначен в качестве основного препарата для лечения ХСН, без применения ББ. Авторы еще раз говорят о том, что отсутствие данных высокого качества исключило возможность проведения мета-анализа в отношении депрескرایбинга ББ и иАПФ. Они смогли провести только мета-анализ исследований по отмене дигоксина, но даже в них не было сопутствующей терапии ББ. Из-за этих причин I. Норрег с соавт. считают, что интерпретировать имеющиеся данные практически невозможно – они не отражают картины современной клинической практики лечения ХСН [33].

После ознакомления с данным систематическим обзором мы провели собственный систематический поиск по терминам («deprescribing», «withdraw», «cessation», «cease», «discontinue», «stop», «interrupt» и связанным словам «heart failure», «cardiomyopathies», «dilated cardiomyopathy», «left ventricular dysfunction»), но из других работ, помимо включенных в систематический обзор I. Норрег с соавт. [3], нами была найдена только работа D.J.W. van Kraaij с соавт. [34].

Ингибиторы АПФ

Среди исследований, посвященных депрескرایбингу иАПФ, единственная работа, заслуживающая вни-

мания – это двойное слепое РКИ P.W. Pflugfelder с соавт. [10]. Остальные работы [7–9, 11] имели явные методологические недостатки: работу De Silva с соавт. [7] нельзя рассматривать в контексте отдельной группы ЛС (используется алгоритм постепенной отмены отдельных групп ЛС), период наблюдения в 2-х исследованиях [8, 9] составлял менее недели, а в упомянутом выше исследовании CARMEN [11], где некоторые участники, рандомизированные в группу карведилола ($n=191$), прежде принимали иАПФ (62%), отследить эту подгруппу и сделать конкретные выводы о потенциале депрескрайбинга не представляется возможным, поскольку данные не приведены в оригинальной публикации.

P.W. Pflugfelder с соавт. [10] провели двойное слепое, плацебо-контролируемое РКИ, где исследовали пациентов с СНнФВ, которые были рандомизированы в группу квинаприла ($n=114$) или плацебо ($n=110$). Средняя ФВ ЛЖ составляла $25 \pm 7\%$ (обе группы).

Критериями включения были: ХСН II–III функционального класса (ФК), ФВ ЛЖ $\leq 35\%$, время выполнения тредмил-теста ≤ 15 минут. У пациентов допускался прием ряда сопутствующих препаратов. При этом применение ББ, других иАПФ, калийсберегающих диуретиков и некоторых других классов лекарственных являлось критерием исключения.

Вначале пациенты в течение не менее 10 недель получали лечение квинаприлом, затем были рандомизированы в группы плацебо или квинаприла на 16 недель. Эффективность депрескрайбинга оценивалась по следующим конечным точкам: первичные – прекращение участия в исследовании, изменение продолжительности физической нагрузки по сравнению с исходным уровнем, вторичные – ФК по New York Heart Association (NYHA), качество жизни, симптомы застойной СН и отказ от терапии ЛС или плацебо из-за ухудшения симптомов СН [10]. Безопасность депрескрайбинга оценивали с помощью электрокардиографии, рентгенографии органов грудной клетки, измерения АД, ЧСС, анализа ряда лабораторных показателей [35].

Из исследования выбыли в группе плацебо 36/110 (33%) пациентов, в группе квинаприла – 22/114 (19%), $p=0,003$. Медиана продолжительности физической нагрузки снизилась на 16 с в группе квинаприла и увеличилась на 3 с в группе плацебо ($p=0,015$), разница средних составила 42 с ($p=0,003$), за исключением тех, кто совсем не смог выполнить тест с физической нагрузкой. Исключены из исследования из-за ухудшения состояния 18 пациентов в группе плацебо и 5 больных – в группе квинаприла ($p<0,001$). Предиктором ухудшения состояния у пациентов в группе депрескрайбинга (плацебо) являлась исходная ФВ ЛЖ $<30\%$.

На основании анализа результатов исследования авторы отметили, что отмена квинаприла ассоциируется с прогрессирующим ухудшением клинического статуса пациентов – в течение 5–12-й недель. При этом статистически значимые различия между группами были выявлены на малой выборке пациентов и при краткосрочном периоде наблюдения. Авторы делают вывод о том, что при СНнФВ такая форма депрескрайбинга, как полная отмена иАПФ, невозможна.

Бета-адреноблокаторы

В отношении депрескрайбинга ББ следует упомянуть 3 наблюдательных исследования [12–14], в которых участвовало очень малое число пациентов (13, 15 и 24 человека).

В наблюдательном исследовании F. Waagstein с соавт. [13] со средним периодом наблюдения $7,7 \pm 4,9$ мес. приняли участие 24 пациента в возрасте $50,1 \pm 10,4$ лет с идиопатической дилатационной кардиомиопатией и наличием симптомов ХСН II–IV ФК, средняя ФВ ЛЖ $25 \pm 6\%$. После постепенной отмены метопролола ухудшение ХСН по NYHA отмечено у 10 из 24 пациентов, а 4 пациента умерли. После возвращения к приему метопролола у 8 из 12 оставшихся в исследовании пациентов было отмечено улучшение ФК СН по NYHA.

В исследовании K. Swedberg с соавт. [12] со средним периодом наблюдения 72 дня (от 7 до 119 дней) участвовали 15 пациентов с кардиомиопатией и застойной ХСН в возрасте 16–60 лет с промежуточной ФВ $46 \pm 3\%$. После депрескрайбинга было зафиксировано повышение ФВ у 2 из 15 пациентов, снижение – у 11 из 15, ухудшение общего состояния – у 6 из 15 пациентов. В среднем по группе ФВ статистически значимо ($p<0,01$) снизилась ($с\ 0,46 \pm 0,03$ до $0,35 \pm 0,03\%$), также было обнаружено статистически значимое ($p<0,01$) повышение ЧСС ($с\ 71 \pm 3$ до 88 ± 4 уд./мин.).

В исследовании S. Morimoto с соавт. [14] ($n=13$) с периодом наблюдения 2–4 месяца, после постепенной отмены (средняя длительность периода снижения дозы $13,5 \pm 3,9$ нед.) метопролола у пациентов с дилатационной кардиомиопатией и ХСН I–III ФК (NYHA) (средний возраст $61,9 \pm 11,2$ лет [от 43 до 78 лет], средняя ФВ $38,3 \pm 14,0\%$) ухудшение состояния отмечено у 6 пациентов, 4 пациента умерли (2 – от СН, 2 – внезапная смерть), у 7 пациентов состояние оставалось стабильным.

Учитывая малочисленные литературные данные, депрескрайбинг ББ при ХСН с низкой/промежуточной ФВ несет потенциальную опасность для пациента и не может быть рекомендован.

Диуретики

В литературе имеются 7 исследований [7, 15–20] по депрескрайбингу диуретиков при ХСН. В этих иссле-

дованиях в качестве первичных конечных точек рассматривалось возобновление терапии диуретиками/возвращение к прежней дозе петлевого диуретика, в качестве вторичных – различные инструментальные показатели (по данным эхокардиографии, электрокардиографии и др.), показатели нагрузочных тестов, ЧСС и АД. Сроки наблюдения составляли от 2 дней [16] до 12 месяцев [19]. Во всех включенных исследованиях принимали участие пациенты со сниженной ФВ (от $25 \pm 6\%$ до $46 \pm 3\%$), либо ФВ не была приведена в первоисточниках. В 3-х исследованиях у пациентов с ХСН диуретики были отменены одновременно с началом применения иАПФ. В целом усугубление клинических проявлений ХСН чаще встречалось в группе отмены диуретиков. Так, A. Richardson с соавт. [15] провели 16-недельное двойное слепое перекрестное исследование с участием 14 человек. Средний возраст больных составил 54 ± 4 года (от 32 до 80 лет), ФК ХСН не был уточнен, ФВ не оценивалась. В качестве конечной точки использовались успешная отмена диуретиков (отсутствие необходимости в возобновлении терапии диуретиками), наличие/отсутствие декомпенсации СН, изменение уровня АД. Период наблюдения составил 8 недель [15]. У 4 (29%) из 14 участников развился отек легких после отмены диуретиков и начала приема каптоприла. У всех 4-х пациентов с неуспешным депрескرایбингом был отек легких в анамнезе в предшествующие 2 года ($p=0,03$).

W. C. Grinstead с соавт. [16] включали в двойное слепое РКИ клинически стабильных пациентов с ХСН 18 лет и старше с дисфункцией ЛЖ (ФВ $\leq 37\%$), постоянной диуретической терапией по поводу ХСН в предшествующие 23 месяца. Средний возраст больных составлял 54 ± 10 лет (от 18 до 79 лет), период наблюдения – 12 недель. Конечными точками были (1) отсутствие необходимости в инициации диуретической терапии и (2) время до возобновления терапии диуретиками. Авторы обнаружили, что 29 (71%) из 41 участника нуждались в возобновлении терапии диуретиками. При этом независимыми предикторами необходимости возобновления терапии диуретиками были наличие артериальной гипертензии в анамнезе, исходная суточная доза фуросемида более 40 мг и ФВ менее 27%.

B. Magnani с соавт. [17] в рамках двойного слепого РКИ отменили диуретики у 64 пациентов с ФК по NYHA II или III (значения ФВ не приведены). Продолжительность исследования составила 12 месяцев, средний возраст пациентов 59 ± 9 лет. Критериями включения были застойная ХСН II–III ФК по NYHA, сопутствующий прием дигоксина. В итоге 34% пациентов потребовалось возобновление приема диуретиков, хотя прием каптоприла и был ассоциирован со снижением потребности в диуретиках. В группе депрескرایбинга ($n=46$) 65% па-

циентов потребовалось возобновление приема диуретиков, тогда как в группе продолжения терапии ($n=38$) только 11% больных нуждались в коррекции дозы диуретиков.

E. Walma с соавт. [18] провели 6-месячное двойное слепое РКИ с отменой или продолжением приема диуретиков у 202 пациентов. Средний возраст составил 76 ± 1 год. Критериями включения были возраст 65 лет и старше, прием диуретиков, по крайней мере, 6 месяцев в связи с ХСН или артериальной гипертензией. В группе депрескرایбинга ХСН была у 46% пациентов, в группе контроля – у 38%. Первичная конечная точка: успешное прекращение диуретической терапии на 6-м месяце. В группе депрескرایбинга 50 из 102 пациентов понадобилось возобновление терапии, в группе диуретиков – 13 из 100. Разница рисков составила 36% (95% ДИ: 22–50%). Необходимость в возобновлении терапии диуретиками была наибольшей в первые 4 недели после рандомизации.

В наблюдательном исследовании E. Galve с соавт. [19] участвовало 26 пациентов с ХСН II ФК, средний возраст 61 ± 13 лет и ФВ $34 \pm 10\%$. В качестве конечной точки использовалась успешность отмены диуретиков (отсутствие ухудшения клинических проявлений ХСН), время наблюдения – 12 месяцев. Успешная отмена была произведена у 17 из 26 включенных пациентов. По мнению авторов, успешная отмена диуретиков была ассоциирована с меньшим размером ЛЖ, большей ФВ (исходная ФВ в подгруппе успешного депрескرایбинга – $36,0 \pm 12,9\%$, в подгруппе, где потребовалось возобновление приема диуретиков – $29,8 \pm 3,9\%$), меньшей частотой фибрилляции предсердий.

С учетом имеющихся данных и положения современных клинических рекомендаций по ХСН [33, 36], депрескرایбинг диуретиков при СНнФВ в принципе возможен. Необходимо определить сроки и надлежащий режим депрескرایбинга с адекватной системой контроля безопасности, в связи с этим необходимо проведение соответствующих специально спланированных РКИ.

Дигоксин

Среди исследований, посвященных депрескرایбингу дигоксина при ХСН [6, 21–26], безусловно, центральным является многоцентровое РКИ, инициированное The Digitalis Investigation Group (DIG) [6]. В исследовании DIG участвовали 6800 человек со сниженной ФВ. Критериями включения были наличие ХСН, ФВ $\leq 45\%$, синусовый ритм. Пациенты с СН и ФВ $>45\%$ ($n=988$) были включены в дополнительное исследование, проводимое параллельно с основным исследованием DIG, результаты которого будут рассмотрены далее в соответствующем разделе настоящего обзора.

В исследовании DIG были очень четко сформулированы критерии исключения. Основными из них яв-

ялись: (1) возраст <21 года, (2) отсутствие информации о ФВ, (3) инфаркт миокарда, (4) операция на сердце или чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика в течение 4-х недель до включения, (5) нестабильная или рефрактерная стенокардия <1 месяца. Средний возраст участников в группе дигоксина составил $63,4 \pm 11,0$ лет (в группе депрескрайбинга – $63,5 \pm 10,8$ года), средняя ФВ $28,6 \pm 8,9\%$ ($28,4 \pm 8,9\%$ в группе депрескрайбинга). Основную массу участников представляли пациенты с ФК II–III по NYHA, менее всего было наблюдаемых с IV ФК (1,9% в группе дигоксина, 2,2% в группе плацебо). Средняя продолжительность наблюдения составила 37 месяцев (от 28 до 58). Между группой продолжения приема дигоксина ($n=3403$) и группой плацебо не было выявлено статистически значимых различий по общей смертности (ОР 0,99, 95% ДИ: 0,91–1,07; $p=0,80$), сердечно-сосудистой смертности (ОР 1,01, 95% ДИ: 0,93–1,10; $p=0,78$), смертности от ХСН (ОР 0,88, 95% ДИ: 0,77–1,01; $p=0,06$). Однако статистически значимыми оказались различия по конечным точкам «госпитализация в связи с ХСН» (ОР 0,72, 95% ДИ: 0,66–0,79; $p<0,001$) и «госпитализация из-за предполагаемой дигиталисной интоксикации» (ОР 2,17, 95% ДИ: 1,42–3,32; $p<0,001$) [6].

В двойном слепом РКИ PROVED (Randomized study assessing the effect of digoxin withdrawal in patients with mild to moderate chronic congestive heart failure) [21] приняли участие 88 больных (средний возраст 64 ± 2 года, ФВ $29 \pm 2\%$ в группе плацебо и $27 \pm 1\%$ в группе дигоксина), срок наблюдения составлял 12 недель. Основные критерии включения: ХСН II или III ФК NYHA, синусовый ритм, прием дигоксина и диуретиков, возраст – 18 лет и старше, наличие застойных явлений (периферические отеки, расширение яремных вен, рентгенологические доказательства интерстициального отека или выпота в плевральной полости). В качестве конечных точек использовались: (1) время тредмил-теста при максимальной нагрузке, (2) дистанция в тесте 6-мин ходьбы. В группе плацебо отмечалась более низкая толерантность к физической нагрузке ($p=0,003$ между группами через 12 недель), был статистически значимо выше риск ухудшения клинической симптоматики СН и, соответственно, прекращения участия в исследовании (39% в группе плацебо против 19% в группе дигоксина, $p=0,039$).

В двойном слепом РКИ RADIANCE (Withdrawal of digoxin from patients with chronic heart failure treated with angiotensin converting enzyme inhibitors) [22] критериями включения были наличие ХСН, одышки, повышенная утомляемость при нагрузке и ФВ $\leq 35\%$, конечно-диастолический размер ЛЖ ≥ 60 мм (или 34 мм/м²), толерантность к физической нагрузке (протокол Naughton) 2–14 минут, несмотря на предшествующее лечение, си-

нусовый ритм. Конечными точками являлись: (1) частота значительного ухудшения симптомов ХСН до уровня, который требовал дополнительного медицинского вмешательства, (2) время до развития значительного ухудшения, (2) изменения толерантности к физической нагрузке. В группе плацебо исходно ФВ у участников исследования составляла $26 \pm 1\%$, в группе дигоксина – $28 \pm 1\%$. В исследовании приняли участие 178 больных ХСН, период наблюдения составлял 12 недель. Значительное ухудшение клинических симптомов СН отмечено у 37% пациентов в группе плацебо по сравнению с 14% больных в группе дигоксина.

Также было проведено еще одно небольшое РКИ [25], однако оно несовершенно по организационной методологии – в частности, не была четко определена продолжительность периода наблюдения. В литературе имеются результаты еще 3-х небольших исследований, однако они также имеют серьезные ограничения из-за недостатков дизайна.

Анализ литературы позволяет сделать вывод о том, что депрескрайбинг дигоксина у больных с СНнФВ в принципе возможен. Однако необходимо разработать четкие показания и противопоказания к депрескрайбингу дигоксина у этой группы больных, а также необходимый комплекс мероприятий по мониторингованию его эффективности и безопасности. Также актуальным представляется вопрос о разработке форм депрескрайбинга, поскольку в имеющихся исследованиях по данному вопросу депрескрайбинг представлен только в форме полной отмены, а такая форма депрескрайбинга, как, например, тейперинг (постепенное снижение дозы), не рассматривались исследователями в качестве альтернативы отмене. Как и в отношении депрескрайбинга диуретиков, необходимо также проведение соответствующих специально спланированных РКИ, посвященных данному вопросу.

Выводы из анализа имеющихся литературных данных по депрескрайбингу ряда ЛС при СНнФВ соответствуют данным, опубликованным R. H. Tran с соавт. [35]. Авторы проанализировали результаты 5091 госпитализации больных, наблюдающихся в рамках исследования ARIC (The Atherosclerosis Risk in Communities). Данные о госпитализациях жителей США обоих полов старше 55 лет отбирались случайным образом, средний возраст госпитализированных пациентов составил $75 \pm 0,11$ лет. Оценивалось влияние модификации сопутствующей терапии разными группами ЛС на исходы ХСН в течение года после выписки. Авторы включали в анализ те госпитализации, которые соответствовали следующим критериям: (1) госпитализация в связи с острой СН в качестве основного диагноза или по другой медицинской причине с основным диагнозом ХСН (в качестве второго основ-

ОДИССЕЯ СПАСЕНИЯ ЖИЗНЕЙ^{*,#}



Пралуэнт – единственный ингибитор PCSK9, ассоциированный со снижением общей смертности у пациентов, перенёсших ОКС[#]

^{*}Более интенсивное снижение уровня ХС-ЛПНП ассоциировано со снижением общей смертности у пациентов с исходным уровнем ХС-ЛПНП $\geq 2,6$ ммоль/л¹

[#]В исследовании ODYSSEY OUTCOMES терапия алирокумабом была ассоциирована со снижением риска смерти от всех причин (ОР 0,85; 95% ДИ: 0,73-0,98; p=0,0261 [не скорректировано для множественных сравнений]).²

ОКС - острый коронарный синдром; ХС-ЛПНП - холестерин липопротеинов низкой плотности; ОР - отношение рисков; ДИ - доверительный интервал; PCSK9 - пропротеиновая конвертаза субтилизин/кексин типа 9 (Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9).

1. Navarese E.P. et al. Association between baseline LDL-C level and total and cardiovascular mortality after LDL-C lowering: a systematic review and meta-analysis // *Jama*. - 2018. - Т. 319. - №15. - С. 1566-1579

2. Steg P.G. et al. Effect of alirocumab on mortality after acute coronary syndromes: an analysis of the ODYSSEY OUTCOMES Randomized Clinical Trial // *Circulation*. - 2019. - Т. 140. - № 2. - С. 103-112.

Краткая инструкция по применению препарата Пралуэнт. МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАИМЕНОВАНИЕ: алирокумаб. СОСТАВ: алирокумаб 75 мг/мл или 150 мг/мл. ФОРМА ВЫПУСКА: раствор для подкожного введения. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ. 1). Препарат Пралуэнт показан взрослым пациентам для лечения первичной гиперхолестеринемии (несемейной гиперхолестеринемии и гетерозиготной формой семейной гиперхолестеринемии) или смешанной дислипидемии, включая пациентов с сахарным диабетом 2 типа, в дополнение к диете, для снижения концентрации холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП), общего холестерина (общего ХС), холестерина липопротеинов, не являющихся липопротеинами высокой плотности (ХС-ЛПНВП), аполипопротеина В (Апо В), триглицеридов (ТГ) и липопротеина а (ЛПН) и повышения концентраций холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПНВП) и аполипопротеина А-1 (Апо А-1): в комбинации со статинами (ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы) в сочетании или без сочетания с другой липид-модифицирующей терапией при невозможности достижения у пациентов целевой концентрации ХС-ЛПНП при приеме максимально переносимой дозы статинов; в монотерапии или как дополнение к другой, не относящейся к статинам липид-модифицирующей терапии, у пациентов с непереносимостью статинов или при наличии противопоказаний к их применению. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. Начальная доза препарата Пралуэнт составляет 75 мг 1 раз каждые 2 недели. У пациентов, которым требуется большее снижение концентрации ХС-ЛПНП (> 60 %), начальная доза препарата Пралуэнт может составлять 150 мг, которую также вводят 1 раз каждые 2 недели или 300 мг 1 раз каждые 4 недели (ежемесячно). Дозу препарата Пралуэнт следует подбирать индивидуально на основании таких параметров как исходные значения ХС ЛПНП, цели терапии и ответ пациента на лечение. При необходимости дополнительного снижения концентрации ХС-ЛПНП у пациентов, которым препарат Пралуэнт назначался в дозе 75 мг 1 раз каждые 2 недели или 300 мг 1 раз каждые 4 недели, доза может быть скорректирована до максимальной дозы 150 мг 1 раз каждые 2 недели. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. Повышенная чувствительность к алирокумабу или какому-либо вспомогательному веществу препарата; беременность; период грудного вскармливания; детский возраст до 18 лет. С ОСТОРОЖНОСТЬЮ. Почечная недостаточность тяжелой степени; печеночная недостаточность тяжелой степени. ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. В клинических исследованиях сообщалось о развитии генерализованных аллергических реакций. При появлении симптомов и признаков серьезных аллергических реакций лечение препаратом Пралуэнт должно быть прекращено и следует начать проведение соответствующей симптоматической терапии. Данные о применении алирокумаба у пациентов старше 75 лет ограничены. Пралуэнт следует применять с осторожностью у пациентов с почечной или печеночной недостаточностью тяжелой степени. ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Субъективные симптомы и объективные признаки со стороны верхних дыхательных путей, включая боль в ротоглотке, ринорею, чихание; кожный зуд; реакции в месте введения препарата. Для ознакомления с побочными эффектами, возникающими нечасто, редко и очень редко, ознакомьтесь с официальной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА. Полностью человеческое моноклональное антитело (IgG1). Ингибитор пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексин типа 9 (PCSK9). Код АТХ: C10AX14. РЕГИСТРАЦИОННОЕ УДОСТОВЕРЕНИЕ В РФ: ЛП-004078. Дата регистрации: 16.01.2017. SARU.ALI.20.02.0312.

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

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

ного диагноза); (2) если пациент был выписан живым и не был затем помещен в хоспис, и (3) если была доступна информация о пациенте в течение 1 года после выписки. Исследователи оценивали риск смерти в течение года после выписки.

Терапия была охарактеризована следующим образом по отношению к режиму приема/отмены ЛС и клиническим рекомендациям [35]: (1) «продолжение приема», если ЛС назначались в любой дозе и при выписке, и до госпитализации, либо до развития острой декомпенсированной СН в стационаре, (2) «инициация» – назначение ЛС только в момент выписки, (3) «отмена» – назначение при поступлении и отмена при выписке, (4) «отсутствие терапии», если представитель группы ЛС не назначался ни при поступлении, ни при выписке [35]. Все случаи госпитализации были далее классифицированы как СНнФВ и СНсФВ (ФВ ЛЖ <50% или ≥50%, соответственно) или на случаи госпитализации с неизвестной ФВ ЛЖ.

При СНнФВ (n=1585, средняя ФВ 30%, средний возраст пациентов 74±0,28 года) «инициация» терапии блокаторами РААС по сравнению с «отсутствием терапии» значительно снижала риск смерти [отношение рисков (ОР) 0,63, 95% ДИ: 0,44–0,92], та же закономерность выявлена в отношении ББ (ОР 0,52, 95% ДИ: 0,35–0,79) и дигоксина (ОР 0,56, 95% ДИ: 0,31–0,99). Модели были скорректированы по возрасту, полу, ФВ, исследовательскому центру, сопутствующим заболеваниям и типу СН (острая декомпенсированная или хроническая). ОР смерти в группе «отмена» по сравнению с группой «продолжение приема» составило для ББ 1,45, 95% ДИ: 0,73–2,91, для дигоксина – 0,70, 95% ДИ: 0,33–1,49, для ЛС, влияющих на РААС – 1,45, 95% ДИ: 0,73–2,91. При этом «продолжение приема» дигоксина по отношению к его «отмене» не приводило к увеличению выживаемости [35].

Исследования по депрескрайбингу при СНсФВ

При проведении специального поиска нами было обнаружено всего 2 исследования (оба РКИ) по депрескрайбингу ЛС у больных с СНсФВ [6, 34]. Первое из них – это вышеописанное исследование по депрескрайбингу дигоксина DIG, в которое была включена подгруппа пациентов с ФВ >45% (n=988 пациентов) [6]. В группе дигоксина число таких больных составило 492, в группе плацебо – 496, средняя продолжительность периода наблюдения – 37 месяцев (от 28 до 58 месяцев). Статистически значимых различий по первичным конечным точкам между группами выявлено не было: смерть от всех причин – ОР 0,99, 95% ДИ: 0,76–1,28, смерть/госпитализация в связи с прогрессированием ХСН – ОР 0,82, 95% ДИ: 0,63–1,07. Следует отметить, что исследование DIG проводилось до появления ББ в схеме лечения больных ХСН.

Второе исследование посвящено депрескрайбингу диуретиков [34], оно было включено нашей авторской группой после систематического поиска исследований по депрескрайбингу ЛС при СНсФВ. В этом исследовании приняли участие 29 пациентов (средний возраст 74,9±0,8 года в группе плацебо и 75,5±1,2 лет в группе диуретиков) с ХСН I–III ФК по NYHA, на момент включения в исследование они принимали фуросемид 20–80 мг/сут. и имели в анамнезе застойную ХСН. Исходно ФВ составляла 61±3% в группе плацебо и 58±5% в группе диуретиков [34]. Первичной конечной точкой было возвращение к терапии диуретиками/прежней дозе фуросемида. Возобновление терапии фуросемидом потребовалось 5 из 19 пациентов в группе плацебо, одному из 10 пациентов в группе фуросемида потребовалось повышение его дозы. Было отмечено, что у 11 пациентов, успешно перенесших отмену фуросемида, снизилась активность ренина плазмы, что коррелировало со снижением систолического и диастолического АД (Rs=0,61, p=0,02; Rs=0,80, p=0,01 соответственно) [34]. Необходимо обратить внимание на тот факт, что только 3 пациента в группе плацебо принимали ББ, что также не соответствует современным рекомендациям по лечению ХСН и реальной клинической практике.

В российских рекомендациях по СН (2017 г.) [33] подчеркивается, что главным и обязательным условием эффективного предупреждения и лечения СНсФВ является выявление и коррекция всех факторов и заболеваний, способствующих развитию диастолических расстройств, появлению и прогрессированию СНсФВ (гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, острый инфаркт миокарда, сахарный диабет и т. д.) [33]. Убедительные доказательства улучшения выживаемости при использовании какого-либо специфического медикаментозного лечения у пациентов с СНсФВ отсутствуют [33]. Однако пациенты с СНсФВ – это пожилые люди с выраженными симптомами и низким качеством жизни, поэтому важной целью терапии является облегчение симптомов и улучшение их самочувствия. Эффективность применения некоторых препаратов была показана в отдельных исследованиях и продолжает изучаться [33]. В то же время авторы европейских клинических рекомендаций по ХСН отмечают, что лишь применение диуретиков значительно влияет на симптоматику СНсФВ с застойными явлениями, в то время как применение остальных групп препаратов является спорным в отношении симптомов СНсФВ, а имеющиеся доказательства нельзя считать полностью убедительными [36]. В российских рекомендациях по СН [33] сказано, что иАПФ пока не доказали свою способность улучшать прогноз пациентов с СНсФВ, однако их применение у таких больных оправдано в связи с улучшением функциональ-

ного статуса пациентов и уменьшением риска вынужденных госпитализаций (класс рекомендаций IIa, уровень доказательности B) [33]. Кроме того, в российских рекомендациях указано, что блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) пока также не доказали свою способность улучшать прогноз больных СНсФВ. Упомянуты результаты исследования CHARM – Preserved (Candesartan in Heart Failure-Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity – Preserved) [37], где применение одного из представителей класса БРА снижало частоту госпитализаций. Авторы российских рекомендаций посчитали, что его использование в таких ситуациях может быть рассмотрено (класс рекомендаций IIb, уровень доказательности B). Также в российских рекомендациях констатируется, что специальные проспективные РКИ по изучению влияния ББ и антагонистов минералокортикоидных рецепторов на выживаемость больных только с СНсФВ не проводились [33].

В цитируемом выше эпидемиологическом исследовании ARIC [35] при СНнФВ (n=1244, средняя ФВ 58%, средний возраст 76±0,31 лет) «инициация» терапии блокаторами РААС по сравнению с «отсутствием терапии» значительно снижала риск смерти (ОР 0,54, 95% ДИ: 0,31–0,94), тогда как подобных результатов в отношении ББ (ОР 0,94, 95% ДИ: 0,57–1,55) и дигоксина (ОР 0,91, 95% ДИ 0,52–1,62) выявлено не было. В то же время «отмена» ЛС, влияющих на РААС, и ББ ассоциировалась с повышением риска смерти по отношению к режиму «продолжение приема» (ОР 1,81, 95% ДИ: 1,25–2,61 и ОР 1,52, 95% ДИ: 1,02–2,28 соответственно), что подчеркивает важность продолжения приема ЛС в реальной клинической практике при СНсФВ. В отношении продолжения приема дигоксина статистически значимого увеличения риска смерти не отмечено (ОР 1,37, 95% ДИ: 0,81–2,30).

Следовательно, у пациентов с СНсФВ депрескрайбинг препаратов, влияющих на РААС, и ББ представляется нецелесообразным. Вопросы депрескрайбинга дигоксина и других ЛС (диуретики, антагонисты минералокортикоидных рецепторов и некоторые другие) нуждается в изучении в специально спланированных клинических исследованиях.

Исследования по снижению доз ЛС для лечения ХСН

Как при СНнФВ, так и при СНсФВ могут быть актуальны указанные в начале обзора режимы депрескрайбинга 1 и 2 для диуретиков и режим 2 для дигоксина. Тогда как возможность даже снижения дозы блокаторов РААС и ББ представляется намного менее вероятной.

Мы провели поиск систематических обзоров по темам «deprescribing», «withdraw», «cessation», «cease»,

«discontinue», «stop», «interrupt» и связанным словам «heart failure», «cardiomyopathies», «dilated cardiomyopathy», «left ventricular dysfunction», в результате чего нашли 2 систематических обзора – R. D. Turgeon [38] и M. S. Khan с соавт. [39].

В систематический обзор R. D. Turgeon [38] вошли 14 РКИ, в которых оценивались эффективность и безопасность лечения ХСН в зависимости от дозировки применяемых ЛС (высокие или низкие). Дозировки ЛС, используемые в этих исследованиях, представлены в таблице 1. Авторами были включены 7 исследований, посвященных иАПФ [n=5817, продолжительность от 3 до 46 месяцев (39–58 месяцев)], из них 3 исследования – СНнФВ, 2 исследования – СНнФВ и СНпФВ, 2 – с неизвестной ФВ], 3 исследования по БРА (n=4,908, период наблюдения от 3 до 56 месяцев (межквартильный размах 41–66), все – СНнФВ) и 5 исследований по ББ (n=1,018, продолжительность от 3 до 12 месяцев, все – СНнФВ). В качестве конечных точек использовались: смерть от всех причин, сердечно-сосудистая смертность, госпитализации от всех причин, госпитализация из-за ХСН, ухудшение ФК ХСН, серьезные неблагоприятные события, прекращение участия в исследовании из-за нежелательных событий, гипотензия, головокружение, гиперкалиемия, нарушение функции почек, кашель [38]. Описание высоких и низких доз приведены в таблице 1.

В результате мета-анализа [38] было определено, что прием высоких доз этих ЛС ассоциирован со сниженным риском госпитализации: для иАПФ ОР 0,85 (95% ДИ: 0,79–0,92) или на 51 человека меньше на 1 000 пациентов (95% ДИ: 27–71), для БРА ОР – 0,91 (95% ДИ: 0,84–0,99) или на 32 человека меньше на 1 000 пролеченных пациентов (95% ДИ: 27–71), для ББ снижение риска было статистически незначимым – ОР 0,45 (95% ДИ: 0,11–1,86), на 16 человек меньше ((–4)–26 на 1000 пролеченных больных).

Однако, в течение примерно 2–4 лет наблюдения лечение более высокими дозами иАПФ, БРА или ББ статистически значимо не снижало общую смертность по сравнению с низкими: иАПФ – ОР 0,94 (95% ДИ: 0,87–1,02) или на 19 смертей меньше на 1000 пациентов (от (–6) до 40), БРА – ОР 0,96 (95% ДИ: 0,87–1,04) или на 12 смертей меньше на 1000 пациентов (от (–12) до 40), ББ – ОР 0,25 (95% ДИ: 0,06–1,01) или на 36 смертей меньше на 1000 пациентов (от 0 до 45). Высокие дозы иАПФ и БРА по сравнению с низкими дозами не оказали значимого влияния и на сердечно-сосудистую смертность: в отношении иАПФ – ОР 0,92 (95% ДИ: 0,85–1,01) или на 30 меньше на 1000 пациентов (от (–4) до 55), в отношении БРА – ОР 0,93 (95% ДИ: 0,83–1,04) или на 17 меньше на 1000 пациентов (от (–12) до 42). Данные о ББ по этой конечной точке не приведены.

Таблица 1. Определения низких и высоких доз в РКИ, включенных в мета-анализ R. D. Turgeon и соавт. [38]

Исследование	Лекарственное средство	Высокая доза, мг/сут.	Низкая доза, мг/сут.	ФВ ЛЖ, %
Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента				
ATLAS (1999 г.)	Лизиноприл	32,5–35	2,5–5	23±6 – обе группы
CASSIS (1995 г.)	Спироприл	6	1,5	28±8
CHIPS (2000 г.)	Каптоприл	100	50	<45
D.J. van Veldhuisen и соавт. (1998 г.)	Имидаприл	10	2,5	<45, средняя ФВ 34
HEDS (2000 г.)	Эналаприл	60	20	НД – 20,0±9,8, ВД – 18,8±8,1
NETWORK (1998 г.)	Эналаприл	20	5	Нет данных
R. Pacher и соавт. (1996 г.)	Эналаприл	40	10	Нет данных
Блокаторы рецепторов ангиотензина II				
E. P. Navranek и соавт. (1999 г.)	Ирбесартан	150	12,5	<40, средняя ФВ – 24
HEAAL (2009 г.)	Лозартан	150	50	33 (27-37)
STRETCH (1999 г.)	Кандесартан	16	4	39 (30-40)
Бета-адреноблокаторы				
J-CHF (2013 г.)	Карведилол	20	2,5	≤40, средняя ФВ – 30
MOCHA (1996 г.)	Карведилол	50	12,5	≤35, средняя ФВ – 23
MUCHA (2004 г.)	Карведилол	20	5	<40 средняя ФВ – 30
M.R. Bristow и соавт. (1994 г.)	Букиндолол	200	12,5	<40, средняя ФВ – 24

ВД – высокие дозы, НД – низкие дозы, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка.

ATLAS – Assessment of Treatment with Lisinopril and Survival; CASSIS – Czech and Slovak spirapril intervention study; CHIPS – Long-term effects of clinical outcome with low and high dose in the Captopril in Heart Insufficient Patients Study; HEAAL – the Heart Failure End Point Evaluation of Angiotensin II Antagonist Losartan; HEDS – High Enalapril Dose Study; J-CHF – Japanese chronic heart failure study; MOCHA – the Multicenter Oral Carvedilol Heart Failure Assessment trial; MUCHA – the Multicenter Carvedilol Heart Failure Dose Assessment trial; NETWORK – Network of General Practitioners and Hospital Physicians Involved in the Study of Low versus High Doses of Enalapril in Patients with HF; STRETCH – Symptom, Tolerability, Response to Exercise Trial of Candesartan Cilxetil in Heart Failure.

Что же касается побочных эффектов более высоких доз ЛС по сравнению с низкими, то высокие дозы ББ статистически значимо повышали только риск головокружения (ОР 1,59, 95% ДИ: 1,00–2,52), высокие дозы иАПФ – риск гипотензии (ОР 1,60, 95% ДИ: 1,28–2,00), головокружения (ОР 1,39, 95% ДИ: 1,22–1,59), гиперкалиемии (ОР 1,87, 95% ДИ: 1,39–2,51), повышения креатинина (ОР 1,46, 95% ДИ: 1,18–1,81), при этом риск кашля, как ни странно, оказался ниже (ОР 0,83, 95% ДИ: 0,71–0,97). На фоне приема высоких доз БРА по сравнению с низкими статистически значимо был выше риск гипотонии (ОР 1,40, 95% ДИ: 1,15–1,72), гиперкалиемии (ОР 1,48, 95% ДИ: 1,20–1,83), повышения уровня креатинина (ОР 1,41, 95% ДИ: 1,24–1,60). При этом не выявлено статистически значимых различий между высокими и низкими дозами по риску отмены всех анализируемых групп ЛС в связи с развитием НЛР [38].

Авторы мета-анализа подчеркивают [38], что с учетом того, что польза иАПФ, БРА и ББ накапливается в течение нескольких месяцев, а побочные эффекты возникают рано после старта терапии или увеличения дозы, следует придерживаться рекомендаций о начале приема этих групп препаратов в низких дозах и постепенно титровать их, контролируя переносимость лечения [38].

В мета-анализ M.S. Khan с соавт. [39] были включены 6 исследований (4841 пациент в группе приема низ-

ких доз и 4330 пациентов – высоких доз блокаторов РААС). По сравнению с низкой дозой, высокие дозы иАПФ или БРА незначительно снижали смертность от всех причин (ОР 0,94, 95% ДИ: 0,89–1,00; $p=0,05$; $I^2=0\%$) и частоту комбинированной конечной точки – госпитализация в связи с СН/смертность от всех причин (ОР 0,93, 95% ДИ: 0,87–1,00; $p=0,04$; $I^2=39,8\%$). При анализе частоты госпитализаций в связи с СН между группами статистически значимых различий не обнаружено (ОР 0,94, 95% ДИ: 0,70–1,26; $p=0,68$; $I^2=31,7\%$) [39].

Однако нужно отметить, что в отличие от систематического обзора M. S. Khan с соавт. [39], R. D. Turgeon с соавт. [38] оценивали еще и риск развития нежелательных явлений, которые могут снижать качество жизни пациентов и диктовать необходимость отмены препаратов. В исследовании M. S. Khan с соавт. [39] проведен объединенный анализ по блокаторам РААС (иАПФ и БРА), кроме того, авторы не оценивали качество доказательств по GRADE в отличие от метаанализа R. D. Turgeon с соавт. [38].

В результате всей совокупности представленных в настоящем обзоре данных вопрос о снижении дозы блокаторов РААС и ББ у пациентов как с низкой, так и с сохраненной ФВ представляется нецелесообразным за исключением ситуаций с развитием на фоне их приема НЛР.

Заключение

Депрескрайбинг при ХСН имеет ограниченный потенциал применения из-за высокого риска несостоятельности вмешательства и очевидного влияния ряда групп ЛС на прогноз и выраженность клинической симптоматики у пациентов с ХСН. Полная отмена ЛС, за исключением, возможно, диуретиков – неперспективный и даже опасный режим депрескрайбинга при ХСН. Также представляется нецелесообразным снижение доз блокаторов РААС и ББ. Представляется возможным рассмотреть такие формы депрескрайбинга, как снижение дозы и/или отмена диуретиков и дигок-

сина, однако польза и вред данного вмешательства должны быть специально изучены в рамках хорошо спланированных РКИ.

Список сокращений

НУНА – New York Heart Association (Нью-Йоркская ассоциация сердца).

Авторы заявляют

об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 02.08.19

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Jetha S. Polypharmacy, the Elderly, and Deprescribing. The Consultant Pharmacist. 2015;30(9):527–32. DOI: 10.4140/TCP.n.2015.527
- Tkacheva O. N., Ostroumova O. D., Kotovskaya Yu. V., Pereverzev A. P., Krasnov G. S. Deprescribing of proton pump inhibitors in the elderly. Clinical pharmacology and therapy. 2019;27(1):70–4. [Russian: Ткачева О. Н., Остроумова О. Д., Котовская Ю. В., Переверзев А. П., Краснов Г. С. Депрескрайбинг ингибиторов протонной помпы у пациентов пожилого и старческого возраста. Клиническая фармакология и терапия. 2019;28(1):70–4]. DOI: 10.32756/0869-5490-2019-1-70-74
- Hopper I, Samuel R, Hayward C, Tonkin A, Krum H. Can Medications be Safely Withdrawn in Patients With Stable Chronic Heart Failure? Systematic Review and Meta-analysis. Journal of Cardiac Failure. 2014;20(7):522–32. DOI: 10.1016/j.cardfail.2014.04.013
- Kennel PJ, Kneifati-Hayek J, Bryan J, Banerjee S, Sobol I, Lachs MS et al. Prevalence and determinants of Hyperpolypharmacy in adults with heart failure: an observational study from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES). BMC Cardiovascular Disorders. 2019;19(1):76. DOI: 10.1186/s12872-019-1058-7
- Boeker EB, Ram K, Klopotoska JE, de Boer M, Creus MT, de Andrés AL et al. An individual patient data meta-analysis on factors associated with adverse drug events in surgical and non-surgical inpatients: An IPDMA on factors associated with ADEs in surgical and non-surgical inpatients. British Journal of Clinical Pharmacology. 2015;79(4):548–57. DOI: 10.1111/bcp.12504
- Digitalis Investigation Group. The Effect of Digoxin on Mortality and Morbidity in Patients with Heart Failure. New England Journal of Medicine. 1997;336(8):525–33. DOI: 10.1056/NEJM199702203360801
- De Silva R, Nikitin NP, Witte KKA, Rigby AS, Loh H, Nicholson A et al. Effects of applying a standardised management algorithm for moderate to severe renal dysfunction in patients with chronic stable heart failure. European Journal of Heart Failure. 2007;9(4): 415–23. DOI: 10.1016/j.ejheart.2006.10.003
- Nicholls MG, Ikram H, Espiner EA, Maslowski AH, Scandrett MS, Penman T. Hemodynamic and hormonal responses during captopril therapy for heart failure: Acute, chronic and withdrawal studies. The American Journal of Cardiology. 1982;49(6):1497–501. DOI: 10.1016/0002-9149(82)90367-8
- Maslowski A, Ikram H, Gary Nicholls M, Espiner E, Turner J. Haemodynamic, hormonal, and electrolyte responses to withdrawal of long-term captopril treatment for heart failure. The Lancet. 1981;318(8253):959–61. DOI: 10.1016/S0140-6736(81)91157-0
- Pflugfelder PW, Baird MG, Tonkon MJ, DiBianco R, Pitt B. Clinical consequences of angiotensin-converting enzyme inhibitor withdrawal in chronic heart failure: a double-blind, placebo-controlled study of quinapril. The Quinapril Heart Failure Trial Investigators. Journal of the American College of Cardiology. 1993;22(6):1557–63. DOI: 10.1016/0735-1097(93)90578-O
- Remme WJ, Riegger G, Hildebrandt P, Komajda M, Jaarsma W, Bobbio M et al. The Benefits of Early Combination Treatment of Carvedilol and an ACE-Inhibitor in Mild Heart Failure and Left Ventricular Systolic Dysfunction. The Carvedilol and ACE-Inhibitor Remodelling Mild Heart Failure Evaluation Trial (CARMEN). Cardiovascular Drugs and Therapy. 2004;18(1):57–66. DOI: 10.1023/B: CARD.0000025756.32499.6f
- Swedberg K, Hjalmarson A, Waagstein F, Wallentin I. Adverse effects of beta-blockade withdrawal in patients with congestive cardiomyopathy. Heart. 1980;44(2):134–42. DOI: 10.1136/hrt.44.2.134
- Waagstein F, Caidahl K, Wallentin I, Bergh CH, Hjalmarson A. Long-term beta-blockade in dilated cardiomyopathy. Effects of short- and long-term metoprolol treatment followed by withdrawal and readministration of metoprolol. Circulation. 1989;80(3):551–63. DOI: 10.1161/01.CIR.80.3.551
- Morimoto S, Shimizu K, Yamada K, Hiramitsu S, Hishida H. Can β -blocker therapy be withdrawn from patients with dilated cardiomyopathy? American Heart Journal. 1999;138(3):456–9. DOI: 10.1016/S0002-8703(99)70147-X
- Richardson A, Scriven AJ, Poole-Wilson PA, Bayliss J, Parameshwar J, Sutton GC. Double-blind comparison of captopril alone against frusemide plus amiloride in mild heart failure. The Lancet. 1987;330(8561):709–11. DOI: 10.1016/S0140-6736(87)91074-9
- Carter Grinstead W, Francis MJ, Marks GF, Tawa CB, Zoghbi WA, Young JB. Discontinuation of chronic diuretic therapy in stable congestive heart failure secondary to coronary artery disease or to idiopathic dilated cardiomyopathy. The American Journal of Cardiology. 1994;73(12):881–6. DOI: 10.1016/0002-9149(94)90815-X
- Magnani B. Converting enzyme inhibition and heart failure. The American Journal of Medicine. 1988;84(3):87–91. DOI: 10.1016/0002-9343(88)90210-0
- Walma E, van Dooren C, Prins A, van der Does E, Hoes A. Withdrawal of long term diuretic medication in elderly patients: a double blind randomised trial. BMJ. 1997;315(7106):464–8. DOI: 10.1136/bmj.315.7106.464
- Galve E, Mallol A, Catalan R, Palet J, Méndez S, Nieto E et al. Clinical and neurohumoral consequences of diuretic withdrawal in patients with chronic, stabilized heart failure and systolic dysfunction. European Journal of Heart Failure. 2005;7(5):892–8. DOI: 10.1016/j.ejheart.2004.09.006
- Braunschweig F. Continuous haemodynamic monitoring during withdrawal of diuretics in patients with congestive heart failure. European Heart Journal. 2002;23(1):59–69. DOI: 10.1053/euhj.2001.2690
- Uretsky BF, Young JB, Shahidi FE, Yellen LG, Harrison MC, Jolly MK. Randomized study assessing the effect of digoxin withdrawal in patients with mild to moderate chronic congestive heart failure: results of the PROVED trial. PROVED Investigative Group. Journal of the American College of Cardiology. 1993;22(4):955–62. DOI: 10.1016/0735-1097(93)90403-N

22. Packer M, Gheorghade M, Young JB, Costantini PJ, Adams KF, Cody RJ et al. Withdrawal of digoxin from patients with chronic heart failure treated with angiotensin-converting-enzyme inhibitors. RADIANCE Study. *The New England Journal of Medicine*. 1993;329(1): 1–7. DOI: 10.1056/NEJM199307013290101
23. Fleg JL, Gottlieb SH, Lakatta EG. Is digoxin really important in treatment of compensated heart failure? *The American Journal of Medicine*. 1982;73(2):244–50. DOI: 10.1016/0002-9343(82)90186-3
24. Guyatt GH, Sullivan MJ, Fallen EL, Tihai H, Rideout E, Halcrow S et al. A controlled trial of digoxin in congestive heart failure. *The American Journal of Cardiology*. 1988;61(4):371–5. DOI: 10.1016/0002-9149(88)90947-2
25. Lee DC-S, Johnson RA, Bingham JB, Leahy M, Dinsmore RE, Goroll AH et al. Heart Failure in Outpatients: A Randomized Trial of Digoxin versus Placebo. *New England Journal of Medicine*. 1982;306(12):699–705. DOI: 10.1056/NEJM198203253061202
26. Taggart AJ, Johnston GD, McDevitt DG. Digoxin Withdrawal After Cardiac Failure in Patients with Sinus Rhythm. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. 1983;5(2):229–34. DOI: 10.1097/00005344-198303000-00011
27. Shammas NW, Harris ML, McKinney D, Hauber WJ. Digoxin withdrawal in patients with dilated cardiomyopathy following normalization of ejection fraction with beta blockers. *Clinical Cardiology*. 2001;24(12):786–7. DOI: 10.1002/clc.4960241207
28. Khand AU, Rankin AC, Martin W, Taylor J, Gemmell I, Cleland JGF. Carvedilol alone or in combination with digoxin for the management of atrial fibrillation in patients with heart failure? *Journal of the American College of Cardiology*. 2003;42(11):1944–51. DOI: 10.1016/j.jacc.2003.07.020
29. Wieshammer S, Hetzel M, Hetzel J, Henze E, Hombach V. Effects of Chronic Nitrate Therapy on Left-Ventricular Volume in Patients with Heart Failure Secondary to Coronary Disease Already Treated with Captopril: A Withdrawal Study. *Cardiology*. 2001;95(2):61–5. DOI: 10.1159/000047347
30. Cleland JGF, Findlay I, Jafri S, Sutton G, Falk R, Bulpitt C et al. The Warfarin/Aspirin study in heart failure (WASH): a randomized trial comparing antithrombotic strategies for patients with heart failure. *American Heart Journal*. 2004;148(1):157–64. DOI: 10.1016/j.ahj.2004.03.010
31. Moon J, Ko Y-G, Chung N, Ha J-W, Kang S-M, Choi E-Y et al. Recovery and recurrence of left ventricular systolic dysfunction in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *The Canadian Journal of Cardiology*. 2009;25(5):e147–150. DOI: 10.1016/S0828-282X(09)70497-0
32. Amos AM, Jaber WA, Russell SD. Improved outcomes in peripartum cardiomyopathy with contemporary. *American Heart Journal*. 2006;152(3):509–13. DOI: 10.1016/j.ahj.2006.02.008
33. 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
34. Van Kraaij DJW, Jansen RWMM, Bouwels LHR, Gribnau FWJ, Hoefnagels WHL. Furosemide withdrawal in elderly heart failure patients with preserved left ventricular systolic function. *The American Journal of Cardiology*. 2000;85(12):1461–6. DOI: 10.1016/S0002-9149(00)00795-5
35. Tran RH, Aldemerdash A, Chang P, Sueta CA, Kaufman B, Asafuadje J et al. Guideline-Directed Medical Therapy and Survival Following Hospitalization in Patients with Heart Failure. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*. 2018;38(4):406–16. DOI: 10.1002/phar.2091
36. 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
37. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *The Lancet*. 2003;362(9386):777–81. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)14285-7
38. Turgeon RD, Kolber MR, Loewen P, Ellis U, McCormack JP. Higher versus lower doses of ACE inhibitors, angiotensin-2 receptor blockers and beta-blockers in heart failure with reduced ejection fraction: Systematic review and meta-analysis. *PLOS ONE*. 2019;14(2):e0212907. DOI: 10.1371/journal.pone.0212907
39. Khan MS, Fonarow GC, Ahmed A, Greene SJ, Vaduganathan M, Khan H et al. Dose of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers and Outcomes in Heart Failure: A Meta-Analysis. *Circulation: Heart Failure*. 2017;10(8):e003956. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.003956

Габрусенко С. А., Саидова М. А., Стукалова О. В., Дзаурова Х. М., Миладзе Н. В.

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

Синдром LEOPARD

Синдром LEOPARD с множественными лентигами (кардиомиопатический лентигиноз) – редкое генетически детерминированное заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования. Распространенность данного синдрома неизвестна. Одним из патогномичных клинических проявлений синдрома служит наличие множественных лентигинозных пигментных пятен по всему телу. Наиболее частое кардиальное проявление (около 80%) – гипертрофия миокарда. Нами представлен редкий клинический случай диагностики синдрома LEOPARD с множественными лентигами у пациентки в возрасте 32 лет с ведущими проявлениями в виде выраженных морфофункциональных изменений, гипертрофии миокарда и нарушений ритма сердца.

Ключевые слова	Синдром LEOPARD; гипертрофия миокарда; гипертрофическая кардиомиопатия; желудочковая тахикардия
Для цитирования	Gabrusenko S. A., Saidova M. A., Stukalova O. V., Dzaurova H. M., Miladze N. V. LEOPARD Syndrome. Kardiologiya. 2020;60(3):137–141. [Russian: Габрусенко С.А., Саидова М.А., Стукалова О.В., Дзаурова Х.М., Миладзе Н.В. Синдром LEOPARD. Кардиология. 2020;60(3):137–141.]
Автор для переписки	Дзаурова Хава Муссаевна. E-mail: dr_dzaurova@mail.ru

По современным представлениям, гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) – генетически обусловленное заболевание миокарда (аутосомно-доминантный тип наследования), характеризующееся гипертрофией миокарда левого (более 1,5 см) и/или правого желудочка (ПЖ), чаще асимметрического характера за счет утолщения межжелудочковой перегородки (МЖП). Диапазон клинических проявлений крайне велик: от бессимптомных до прогрессирующих и трудно поддающихся медикаментозному лечению форм с тяжелой симптоматикой. Первым и единственным проявлением может стать внезапная сердечная смерть [1, 2].

ГКМП является генетически гетерогенным заболеванием, причиной которого служат около 1500 описанных к настоящему времени мутаций нескольких генов, кодирующих белки кардиального саркомера и некоторые несаркомерные белки [3–7]. Целый ряд наследственных нарушений метаболизма и болезней накопления могут имитировать фенотип и клиническую картину ГКМП [8, 9]. Патологические состояния, преимущественно имеющие системные проявления, рассматриваются в качестве синдрома, включающего признаки гипертрофии миокарда. К этой группе относятся митохондриальные нарушения, наследственные метаболические заболевания: болезнь Андерсона–Фабри, гликогенозы; болезни, вызванные мутациями в генах, кодирующих регуляторную субъединицу γ^2 АМФ-активированной протеинкиназы или X-связанный лизосомассоциированный ген, кодирующий мембранные белки LAMP2 (болезнь Данона); синдромы мальформаций: синдромы LEOPARD, Нунана, Костелло; нервно-мышечные заболевания (атаксия Фридрейха) [10–14]. Некоторые пациенты страдают негенетическими заболеваниями, которые могут имитировать наслед-

ственные формы, например, амилоидоз сердца [15, 16]. При этом каждая из патологий имеет свои особенности. Применение таких терминов, как «митохондриальная ГКМП», признается неприемлемым, предпочтительной является формулировка диагноза, например «синдром LEOPARD / Нунана с гипертрофией миокарда».

Синдром LEOPARD представляет собой сложное дисморфогенетическое расстройство переменной пенетрантности и экспрессивности [17]. LEOPARD – это аббревиатура основных проявлений синдрома, которая была составлена R. J. Gorlin и соавт. в 1969 г. [18]: Lentigines – лентиги-пигментные пятна (распространенность до 80%), ECG abnormalities – изменения на электрокардиограмме (ЭКГ), Pulmonary stenosis – стеноз легочной артерии, Abnormalities of genitalia – аномалии гениталий, Deafness – нейросенсорная тугоухость (20%).

Молекулярно-патогенетической основой синдрома LEOPARD является дефект генов, кодирующих белки, регулирующие так называемый сигнальный путь RAS/MAPK. Данный путь несет ответственность за различные клеточные процессы, обеспечивающие нормальное развитие клеток и тканей организма в эмбриональном и постнатальном периодах [19].

Согласно C. Rapezzi и соавт., существует ряд признаков и симптомов, позволяющих предположить определенный диагноз: например, при наличии лентиги, птоза верхнего века и гипертелоризма, трудностях обучения, интеллектуальной задержке, нейросенсорной тугоухости следует предполагать синдром LEOPARD [17].

Генетические заболевания и синдромы могут сопровождаться меньшей выраженностью гипертрофии миокарда, в этих случаях диагноз ГКМП требует изучения дополнительного материала, включая семейный анам-

нез, экстракардиальные симптомы, изменения на ЭКГ, лабораторные исследования и мультимодальную визуализацию сердца.

Распространенность РАСопатий (группа заболеваний вызванных мутациями в генах, которые кодируют компоненты и регуляторы RAS/МАРС-сигнального пути) составляет около 1:1000 индивидуумов. В настоящее время к РАСопатиям относят нейрофиброматоз 1-го типа, синдромы Нунан, LEOPARD, Костелло, Легиуса, кардиофациокожный синдром, синдромы капиллярной и артериовенозной мальформации [20].

У 85% пациентов с синдромом LEOPARD имеются мутации гена PTPN11, который кодирует протеинтирозинфосфатазу SHP2 (ключевой фермент РАС-пути). Остальные случаи связаны с мутациями генов RAF1 и BRAF, которые проявляются более тяжелым фенотипом. Основной тип наследования аутосомно-доминантный.

У пациентов с синдромом LEOPARD более чем в 80% случаев выявляется патология сердца, в которой ведущее место занимают гипертрофия миокарда (80%), клапанные дефекты (50%) и дефекты развития коронарных артерий (15%) [21, 22]. Длительное время синдром LEOPARD может протекать бессимптомно, и единственным проявлением (не считая лентиги) служит выраженная гипертрофия левого желудочка (ЛЖ).

В 1976г. D.A. Voron и соавт. составили диагностические критерии, согласно которым для постановки диагноза синдрома LEOPARD необходимо наличие нескольких лентиги и 2 других признаков; в отсутствие кожных проявлений необходимы 3 основных признака и наличие члена семьи первой линии родства с подтвержденным диагнозом синдрома LEOPARD [23].

Синдром LEOPARD – редкое (орфанное) заболевание. Информации о нем немного даже в зарубежной литературе (всего около 200 описаний), имеются лишь единичные отечественные сообщения [24, 25]. В настоящее время отсутствуют четкие рекомендации по диагностике заболевания. Несмотря на преимущественно малосимптомное течение, патологический процесс может прогрессировать и приводить к нарастанию гипертрофии миокарда, гемодинамическим расстройствам и угрожающим жизни нарушениям ритма сердца [26–31].

Далее представлен клинический случай пациентки с синдромом LEOPARD и проявлениями в виде прогрессирования гипертрофии миокарда и возникновением желудочковых нарушений ритма сердца.

Пациентка К., 32 лет, поступила в НМИЦ кардиологии с жалобами на короткие эпизоды учащенного сердцебиения, дискомфорт в области сердца.

Рисунок 1. Лентиги кожи



Рисунок 2. Гипертелоризм



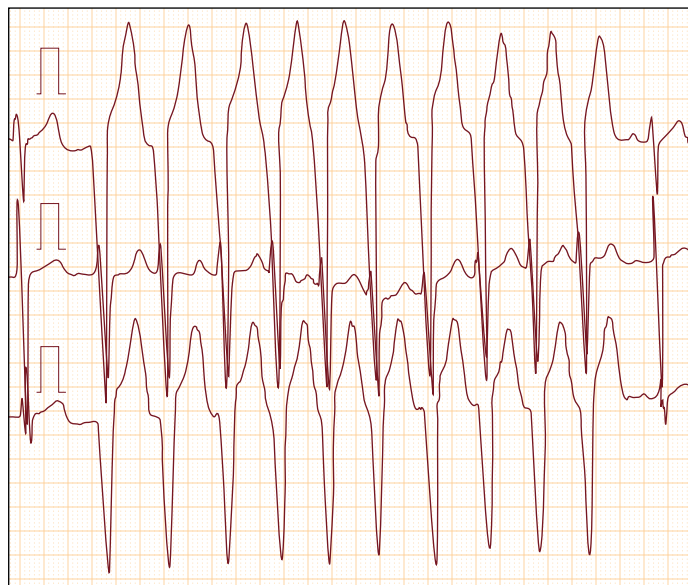
Наследственность по заболеваниям сердечно-сосудистой системы неотягощена. В возрасте 2 мес впервые выслушивался систолический шум в области сердца, по данным эхокардиографии (ЭхоКГ) выявлено утолщение МЖП до 1,8 см, на основании чего был установлен диагноз «врожденный порок сердца: дефект МЖП. Гипертрофическая кардиомиопатия с обструкцией выносящего тракта ЛЖ». Со школьного возраста на коже лица и верхней части туловища стала отмечать появление множественных мелкоточечных коричневых пятен. С 11 лет стали беспокоить головные боли, быстрая утомляемость и общая слабость. Все это время пациентка находилась под наблюдением кардиологов.

При осмотре: непропорционально короткие и тонкие нижние конечности, по всему телу множественные плоские темно-коричневые пятна размерами от 1 мм до 3 см (рис. 1), гипертелоризм (широко расставленные глаза, рис. 2), короткий нос с широким основанием.

При аускультации сердца ритм правильный с частотой сердечных сокращений 70 уд/мин, выслушивается систолический шум над всей поверхностью сердца с максимумом в точке Боткина и над аортой. Артериальное давление 110/60 мм рт. ст. На ЭКГ блокада передневерхней ветви левой ножки пучка Гиса, признаки гипертрофии с изменениями комплекса ST–T. При холтеровском мониторингировании ЭКГ (ХМ ЭКГ) зарегистрированы пробежки желудочковой тахикардии с частотой 140 уд/мин (рис. 3), которые клинически ощущались пациенткой как дискомфорт в области сердца.

По данным ЭхоКГ, камеры сердца не расширены, фракция выброса ЛЖ 72%, нарушений локальной сократимости нет. МЖП асимметрично утолщена до 1,7–2,3 см; толщина задней стенки ЛЖ 1,2 см. Имеется переднесистолическое движение передней створки митрального клапана с полным соприкосновением с базальным отделом МЖП – признаки обструкции выходного тракта левого желудочка (ВТАЖ); определяется аневризматическое выбухание мембранозной части МЖП. Правые отделы сердца не расширены, гипертрофия миокарда передней стенки ПЖ –

Рисунок 3. Пробежка желудочковой тахикардии из 10 комплексов



0,7 см. Признаки легочной гипертензии и повышение центрального венозного давления не выявлены.

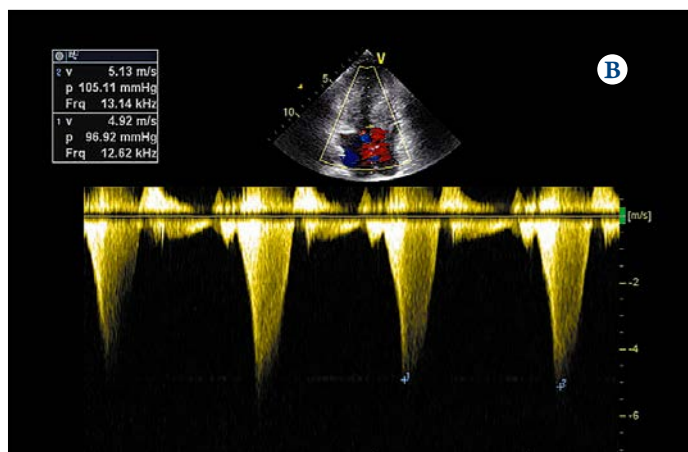
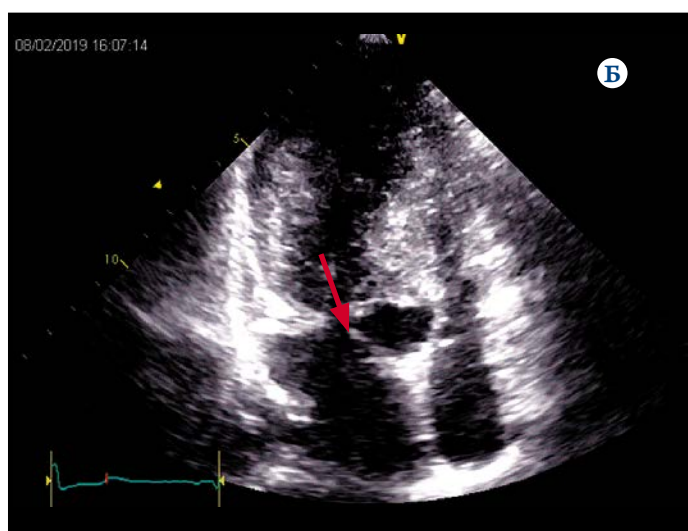
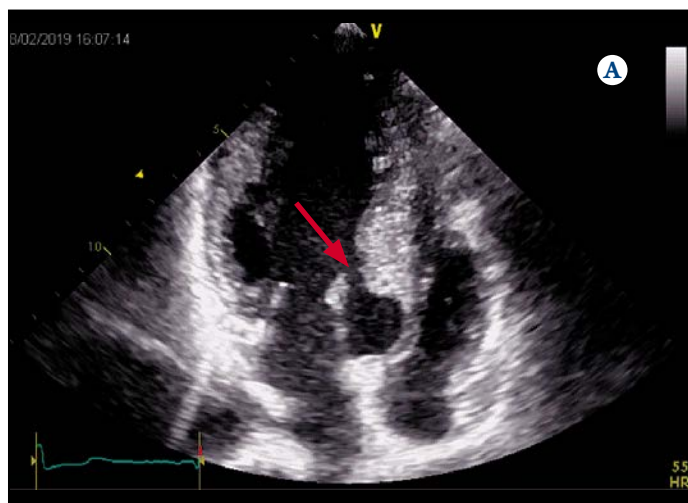
По данным доплероэхокардиографии отмечается выраженная обструкция ВТАЖ: максимальный градиент давления 105 мм рт. ст., скорость потока крови 5,5 м/с (рис. 4).

Диастолическая функция миокарда ЛЖ нарушена: трансмитральный поток по типу псевдонормального (Е/А 1,5; Е 100 см/с); скорости диастолического спектра быстрого наполнения (Еm) по данным тканевой миокардиальной доплерографии снижены от всех стенок ЛЖ, но в большей степени от МЖП.

Была выполнена чреспищеводная ЭхоКГ, по данным которой выявлен подклапанный стеноз легочной артерии, обусловленный гипертрофией миокарда в области выходного тракта ПЖ.

С целью уточнения морфофункциональных изменений миокарда выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца с контрастным усилением. На томограммах МЖП имела веретенообразную форму, определялось значительное утолщение МЖП в переднеперегородочной области: в базальном сегменте – до 26 мм, в среднем сегменте – до 15 мм. Кроме того, в среднем отделе МЖП определялись два глубоких дивертикула. Толщина миокарда ПЖ составляла 4–5 мм. При кино-МРТ в фазу систолы отмечались значительное уменьшение размеров полости ПЖ, признаки обструкции выносящего тракта ПЖ. Полость ЛЖ в систолу также была значительно уменьшена, определялся слабо выраженный низкоинтенсивный поток в проекции ВТАЖ, что свидетельствовало о наличии обструкции ВТАЖ и ЛЖ. После введения контрастного вещества визуализировались два участка его накопления в нижних и передних отделах гипер-

Рисунок 4. Эхокардиограммы больной К.



А – асимметричная гипертрофия МЖП (стрелка); Б – передне-систолическое движение (стрелка) передней створки митрального клапана, вызывающее обструкцию ВТАЖ; В – систолический градиент давления в ВТАЖ (105 мм рт. ст.). МЖП – межжелудочковая перегородка; ВТАЖ – выносящий тракт левого желудочка.

трофированного миокарда МЖП. Результаты МРТ с отсроченным контрастированием подтвердили наличие асимметричной гипертрофии МЖП с признаками фиброза и обструкции выносящих трактов обоих

Рисунок 5. МРТ сердца с отсроченным контрастированием



Определяются зоны интрамиокардиального контрастирования гипертрофированной МЖП (стрелки). МЖП – межжелудочковая перегородка.

желудочков (рис. 5), при этом характер распределения участков отсроченного контрастирования был типичен для ГКМП [24].

Пациентка длительное время получала бета-адреноблокаторы, на фоне приема которых и были зарегистрированы пробежки желудочковой тахикардии. В связи с неэффективностью в качестве антиаритмической терапии прием биспролола был заменен на прием соталола в дозе 160 мг/сут, при повторном ХМ ЭКГ желудочковые нарушения ритма сердца не определялись. Пациентка была выписана с рекомендацией проведения генетического обследования.

Диагностика синдрома LEOPARD крайне затруднена ввиду исключительной редкости данной патологии, еще более затруднительна тактика ведения таких больных. У пациентки заболевание прослеживается с детского возраста, в течение длительного времени отмечается увеличение степени выраженности гипертрофии миокарда. Жалобы малоспецифичны. Диагностическая концепция формировалась на основе учета специфических внешних проявлений (лентиги, гипертелоризм, дисморфия) и результатов комплекса визуализирующих исследований сердца – выраженная гипертрофия миокарда желудочков с обструкцией выносящих трактов высокой степени, незначительный стеноз легочной артерии, мышечный трабекулярный дефект в верхушечном отделе МЖП, облитерация полостей обоих желудочков в систолу, наличие участков фиброза в гипертрофированной МЖП.

Конфликт интересов авторами не заявлен.

Статья поступила 18.09.19

- Gersh BJ, Maron BJ, Bonow RO, Dearani JA, Fifer MA, Link MS et al. 2011 ACCF/AHA Guideline for the Diagnosis and Treatment of Hypertrophic Cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;58(25):e212–60. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.06.011
- 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: The Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2014;35(39):2733–79. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu284
- Maron BJ, Maron MS, Maron BA, Loscalzo J. Moving Beyond the Sarcomere to Explain Heterogeneity in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;73(15):1978–86. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.01.061
- Sabater-Molina M, Pérez-Sánchez I, Hernández del Rincón JP, Gimeno JR. Genetics of hypertrophic cardiomyopathy: A review of current state. *Clinical Genetics*. 2018;93(1):3–14. DOI: 10.1111/cge.13027
- Bos JM, Towbin JA, Ackerman MJ. Diagnostic, Prognostic, and Therapeutic Implications of Genetic Testing for Hypertrophic Cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;54(3):201–11. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.02.075
- Seidman JG, Seidman C. The Genetic Basis for Cardiomyopathy. *Cell*. 2001;104(4):557–67. DOI: 10.1016/S0092-8674(01)00242-2
- Lopes LR, Zekavati A, Syrris P, Hubank M, Giambartolomei C, Dalageorgou C et al. Genetic complexity in hypertrophic cardiomyopathy revealed by high-throughput sequencing. *Journal of Medical Genetics*. 2013;50(4):228–39. DOI: 10.1136/jmedgenet-2012-101270
- Watkins H, Ashrafian H, Redwood C. Inherited Cardiomyopathies. *New England Journal of Medicine*. 2011;364(17):1643–56. DOI: 10.1056/NEJMra0902923
- Coats CJ, Elliott PM. Genetic biomarkers in hypertrophic cardiomyopathy. *Biomarkers in Medicine*. 2013;7(4):505–16. DOI: 10.2217/bmm.13.79
- Scaglia F. Clinical Spectrum, Morbidity, and Mortality in 113 Pediatric Patients With Mitochondrial Disease. *Pediatrics*. 2004;114(4):925–31. DOI: 10.1542/peds.2004-0718
- Monserat L, Gimeno-Blanes JR, Marín F, Hermida-Prieto M, García-Honrubia A, Pérez I et al. Prevalence of Fabry Disease in a Cohort of 508 Unrelated Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;50(25):2399–403. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.06.062
- Yang Z, McMahon CJ, Smith LR, Bersola J, Adesina AM, Breinholt JP et al. Danon Disease as an Underrecognized Cause of Hypertrophic Cardiomyopathy in Children. *Circulation*. 2005;112(11):1612–7. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.546481
- Wilkinson JD, Lowe AM, Salbert BA, Sleeper LA, Colan SD, Cox GF et al. Outcomes in children with Noonan syndrome and hypertrophic cardiomyopathy: A study from the Pediatric Cardiomyopathy Registry. *American Heart Journal*. 2012;164(3):442–8. DOI: 10.1016/j.ahj.2012.04.018
- Sarkozy A, Digilio MC, Dallapiccola B. Leopard syndrome. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2008;3(1):13. DOI: 10.1186/1750-1172-3-13
- Falk RH. Diagnosis and Management of the Cardiac Amyloidoses. *Circulation*. 2005;112(13):2047–60. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.489187
- Rapezzi C, Quarta CC, Obici L, Perfetto F, Longhi S, Salvi F et al. Disease profile and differential diagnosis of hereditary transthyretin-related amyloidosis with exclusively cardiac phenotype: an Italian perspective. *European Heart Journal*. 2013;34(7):S20–8. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs123
- Rapezzi C, Arbustini E, Caforio ALP, Charron P, Gimeno-Blanes J, Helio T et al. Diagnostic work-up in cardiomyopathies: bridging the gap between clinical phenotypes and final diagnosis. A position statement from the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *European Heart Journal*. 2013;34(19):1448–58. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs397
- Gorlin RJ, Anderson RC, Blaw M. Multiple Lentigenes Syndrome. *American Journal of Diseases of Children*. 1969;117(6):652–62. DOI: 10.1001/archpedi.1969.02100030654006
- Tajan M, Paccoud R, Branka S, Edouard T, Yart A. The RASopathy Family: Consequences of Germline Activation of the RAS/MAPK Pathway. *Endocrine Reviews*. 2018;39(5):676–700. DOI: 10.1210/er.2017-00232
- Rauen KA. The RASopathies. *Annual Review of Genomics and Human Genetics*. 2013;14(1):355–69. DOI: 10.1146/annurev-genom-091212-153523
- Aoki Y, Niihori T, Inoue S, Matsubara Y. Recent advances in RASopathies. *Journal of Human Genetics*. 2016;61(1):33–9. DOI: 10.1038/jhg.2015.114
- Martínez-Quintana E, Rodríguez-González F. LEOPARD Syndrome: Clinical Features and Gene Mutations. *Molecular Syndromology*. 2012;3(4):145–57. DOI: 10.1159/000342251
- Voron DA, Hatfield HH, Kalkhoff RK. Multiple lentigenes syndrome. *The American Journal of Medicine*. 1976;60(3):447–56. DOI: 10.1016/0002-9343(76)90764-6
- Rizun L.I., Voronova T.S., Frolova Yu.V., Raskin V.V., Rumiantseva V.A., Zakliaz'minskaia E.V. et al. Progressive cardiomyopathy by the LEOPARD syndrome. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2012;12:S6–61. [Russian: Ризун Л.И., Воронова Т.С., Фролова Ю.В., Раскин В.В., Румянцева В.А., Заключенская Е.В. и др. Прогрессирующая гипертрофическая кардиомиопатия при синдроме LEOPARD. Хирургия. Журнал имени Н.И. Пирогова. 2012;12:S6-61]
- Golousenko I.Yu., Glebova L.I., Kuleshov A.N. LEOPARD syndrome, LAMB syndrome or disseminated lentigenes? *Consilium Medicum. Dermatology*. 2017;1:48–50. [Russian: Голоусенко И.Ю., Глебова Л.И., Кулешов А.Н. Синдром LEOPARD, синдром LAMB или диссеминированный лентигиноз? Дерматология. Приближение к журналу Consilium Medicum. 2017;1:48-50]
- Sanaani A, Fuisz A. Cardiac Magnetic Resonance for Diagnosis and Risk Stratification. *Cardiology Clinics*. 2019;37(1):27–33. DOI: 10.1016/j.ccl.2018.08.002
- Maron BJ, Maron MS. The Remarkable 50 Years of Imaging in HCM and How it Has Changed Diagnosis and Management. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2016;9(7):858–72. DOI: 10.1016/j.jcmg.2016.05.003
- Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ, Bryant WJ, Callans DJ, Curtis AB et al. 2017 AHA/ACC/HRS Guideline for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: Executive Summary. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;72(14):1677–749. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.10.053
- O'Mahony C, Jichi F, Pavlou M, Monserat L, Anastasakis A, Rapezzi C et al. A novel clinical risk prediction model for sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy (HCM Risk-SCD). *European Heart Journal*. 2014;35(30):2010–20. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu439
- O'Mahony C, Akhtar MM, Anastasiou Z, Guttman OP, Vriesendorp PA, Michels M et al. Effectiveness of the 2014 European Society of Cardiology guideline on sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis. *Heart*. 2018;105(8):623–31. DOI: 10.1136/heartjnl-2018-313700
- Wakabayashi Y, Yamazaki K, Narumi Y, Fuseya S, Horigome M, Wakui K et al. Implantable cardioverter defibrillator for progressive hypertrophic cardiomyopathy in a patient with LEOPARD syndrome and a novel PTPN11 mutation Gln510His. *American Journal of Medical Genetics Part A*. 2011;155(10):2529–33. DOI: 10.1002/ajmg.a.34194

Новиков Ю. А.¹, Кравченко Е. Н.², Филиппов С. О.²

¹ ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск, Россия

² БУЗ ОО «Клинический кожно-венерологический диспансер», Омск, Россия

СЛУЧАЙ КАРДИОВАСКУЛЯРНОГО СИФИЛИСА

Представлен клинический случай кардиоваскулярного сифилиса у мужчины 30 лет. Дано подробное описание клинической картины заболевания, приведены результаты лабораторных и инструментальных методов исследований. Рассмотрены вопросы тактики ведения больных кардиоваскулярным сифилисом.

Ключевые слова Сифилис, мультиспиральная компьютерная томография, кардиоваскулярный сифилис

Для цитирования Novikov Yu. A., Kravchenko E. N., Philippov S. O. Case of Cardiovascular Syphilis. *Kardiologiia*. 2020;60(3):142–144. [Russian: Новиков Ю. А., Кравченко Е. Н., Филиппов С. О. Случай кардиоваскулярного сифилиса. *Кардиология*. 2020;60(3):142–144.]

Автор для переписки Новиков Юрий Александрович. E-mail: buzoo.kkvd@mail.ru.

Частота поздних проявлений сифилиса сократилась до единичных случаев после начала эры антибиотиков [1, 2]. Однако случаи бесконтрольного применения антибиотиков, особенно в разгар вспышки сифилиса в 90-е годы XX века и нулевые годы XXI века, а также значительное число заболевших в тот период не дают повода для занесения кардиоваскулярного сифилиса в разряд исчезнувших клинических форм.

Поражение сердечно-сосудистой системы относится к поздним формам сифилиса и обычно проявляется в период от 5 до 40 лет после инфицирования. У 70–80% нелеченых больных после первичной инфекции развивается сифилитический аортит, у 10% из них появляются тяжелые сердечно-сосудистые осложнения – аневризма аорты, стеноз или недостаточность аортального клапана, стенозы коронарных артерий. Поражение восходящей части аорты наблюдается в 50% случаев, дуги аорты – в 35%, нисходящего отдела аорты – в 15% [3–5].

При наличии аневризмы аорты, особенно у относительно молодых пациентов, в случае исключения травматического генеза аневризмы рекомендуется серологическое тестирование. Без хирургического лечения летальность пациентов в течение 1 года может достигать 80% из-за разрыва аневризм [6].

Представляем клинический случай сифилитического аортита, осложненного аневризмой аорты, при котором потребовалось открытое хирургическое вмешательство.

Пациент М., 30 лет, считает себя больным с сентября 2017 г., когда впервые появились одышка при умеренной физической нагрузке и кашель с мокротой слизистого характера. Обратился к терапевту по месту жительства, получал лечение антибиотиками без положительного эффекта, появились отеки стоп, голеней до верхней трети, одышка в покое, которая усиливалась в горизонтальном положении. Пациент был переведен в ревматологическое отделение окружной клинической больницы для дополнительного обследования и лечения.

Жалобы при поступлении на одышку при незначительных физических нагрузках и в покое, усиливающуюся в горизонтальном положении (спит полусидя), кашель с отхождением слизистой мокроты, выраженные отеки ног. Общее состояние тяжелое, положение ортопноэ. Кожные покровы с желтушным оттенком, акроцианоз. Число дыханий 22 в минуту. При перкуссии легких отмечается притупление над нижними отделами справа. Дыхание справа над нижними отделами не проводится, выслушиваются двусторонние мелкопузырчатые хрипы. Перкуторные границы сердца: правая – на 1 см кнаружи от правого края грудины, верхняя – второе межреберье, левая – на 1,5 см кнаружи от левой среднеключичной линии. Выслушивается систолический шум в проекции верхушки сердца, диастолический шум – в проекции аорты. Пульс ритмичный, 112 в минуту. Артериальное давление 140/40 мм рт. ст. Живот увеличен в размерах, положительный симптом флюктуации. Печень выступает на 7 см из-под края реберной дуги.

Анализ крови от 17.10.17: гемоглобин 135 г/л, эритроциты $5,28 \times 10^{12}$ /л, тромбоциты 214×10^9 /л, лейкоциты $11,7 \times 10^9$ /л, СОЭ 2 мм/ч, лейкоцитарная формула не изменена. Общий белок 63 г/л, общий билирубин 17,4 мкмоль/л, прямой билирубин 6,8 мкмоль/л, АлАТ 432 ед/л, АсАТ 93 ед/л, калий 4,6 ммоль/л, натрий 138 ммоль/л, креатинин 83 мкмоль/л, мочевины 6,5 ммоль/л, С-реактивный белок 11,42 мг/л.

Иммуноферментный анализ (ИФА) на HbsAg положительный. Микрореакция с кардиолипидным антигеном отрицательная. Положительная реакция на суммарные антитела к *Treponema pallidum* методом ИФА от 23.11.17.

Эхокардиограмма от 17.10.17: левое предсердие 5,0 см, конечный диастолический размер левого желудочка (ЛЖ) 6,4 см, конечный систолический размер ЛЖ 4,9 см, фракция выброса ЛЖ 45%, толщина стенок ЛЖ по 1,2 см, восходящая аорта 3,4 см, правый желудочек 3,1 см, правое предсердие: 6,2×5,3 см, эхо-признаки легочной гипертен-

зии, диаметр легочной артерии 2,9 см. Митральный, трикуспидальный клапаны и клапан легочной артерии не изменены. Аортальный клапан имеет 3 створки, пролабирующие в выносящий тракт ЛЖ, на одной из створок имеется фиксированное средней экзогенности образование размером до 0,4 см (вегетация?). По данным цветовой доплерографии, имеется аортальная регургитация III степени широким потоком, по объему значительная (деструкция клапана?), а также митральная и трикуспидальная регургитация II–III степени.

По данным УЗИ от 17.10.17, в плевральных полостях имеется выпот: справа 58×108 мм, слева 36×88 мм, в брюшной полости также признаки свободной жидкости в умеренном количестве.

По результатам обследования пациент переведен в кардиохирургическое отделение с диагнозом «выраженная недостаточность аортального клапана вследствие перенесенного инфекционного эндокардита. Кардиодилатационный синдром. Относительная недостаточность митрального и трикуспидального клапанов. Хроническая сердечная недостаточность, функциональный класс 3–4 по NYHA. Хронический вирусный гепатит В, HBsAg+, клинико-биохимическая активность 2».

24.11.17 выполнена операция протезирования аортального клапана механическим двустворчатым протезом №25. В процессе операции в области отхождения брахиоцефального ствола над аортой обнаружено объемное образование плотно-эластичной консистенции, размером 60×80 мм и 2 объемных образования 30×40 и 20×30 мм в области дистального отдела восходящей аорты. При ревизии аортального клапана створки уплотнены, вегетаций на створках нет. Отсутствует полная кооптация створок. Гемодинамически выраженная недостаточность аортального клапана. Во время операции взята биопсия стенки аорты.

По данным мультиспиральной компьютерной томографии сосудов с болюсным контрастированием от 29.11.17

обнаружено аневризматическое расширения восходящего отдела и дуги аорты с наличием мешотчатых аневризм (рис. 1).

Результаты бактериологического исследования удаленного аортального клапана от 01.12.17: обнаружены микроорганизмы *Stenotrophomonas maltophilia* (пограничные значения), чувствительные к левофлоксацину, сульфаметоксазолу.

Гистологическое исследование биопсийного материала от 30.11.17: в биоптате фрагменты аорты с явлениями хронического активного воспаления и очаговой пролиферацией мезотелия (признаки мезеоортита).

Диагноз хирургического отделения: аневризма восходящей аорты, дуги аорты. Выраженная недостаточность аортального клапана вследствие перенесенного инфекционного эндокардита. Кардиодилатационный синдром. Относительная недостаточность митрального и трикуспидального клапанов. Хроническая сердечная недостаточность, функциональный класс 3–4 по NYHA. Хронический вирусный гепатит В, HBsAg+, клинико-биохимическая активность 2. Сифилис?

Рекомендовано лечение варфарином 5 мг (с поддержанием международного нормализованного отношения в пределах 2,0–3,0), дигоксином 0,125 мг утром и вечером, биспрололом 5 мг 2 раза в сутки.

После выписки пациент был направлен для обследования в кожно-венерологический диспансер. При осмотре активных проявлений сифилиса не выявлено. Эпидемиологический анамнез: случайные половые связи, последняя в апреле 2017 г.

Обследования и постановка диагноза проводились на основании «Федеральных клинических рекомендаций по дерматовенерологии» (2017 г.). Получены следующие результаты серологического тестирования: ИФА на сифилис (суммарные антитела) положительный; ИФА IgM отрицательный; ИФА IgG+ (титр 1:1280); реакция микропреципитации (РМП) 4+ (титр 1:32); реакция имму-

Рисунок 1. Мешотчатые аневризмы восходящего отдела и дуги аорты

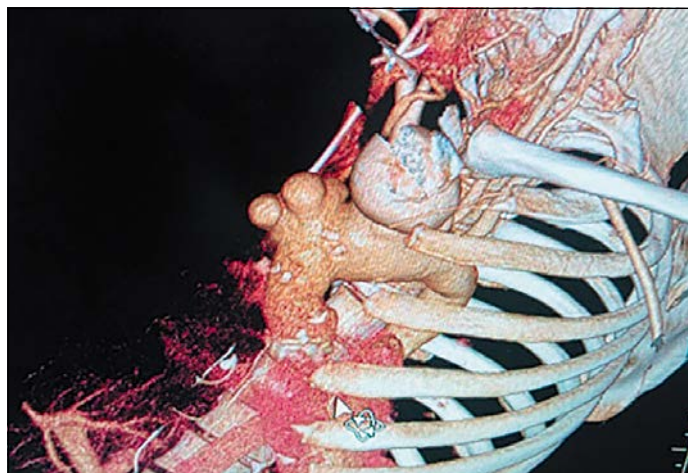
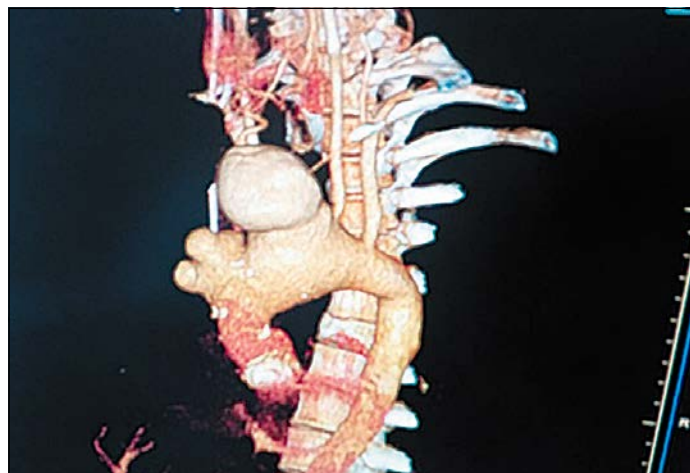
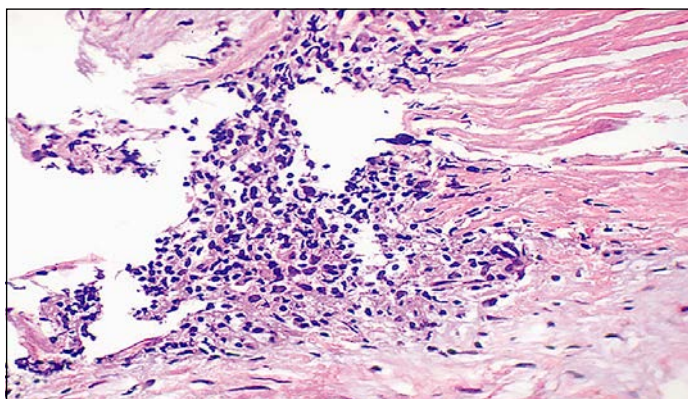


Рисунок 2. Воспалительный мононуклеарный инфильтрат в средней оболочке аорты (мезаортит). Ув×400



нофлюоресценции (РИФ₂₀₀) 2+; реакция пассивной геммагглютинации (РПГА) 4+ (титр 1:10240).

Диагноз кожно-венерологического диспансера: сифилис сердечно-сосудистой системы (А 52.0). Аневризма восходящей аорты, дуги аорты. Состояние после операции протезирования аортального клапана от 24.11.2017.

Больному было назначено специфическое лечение: подготовительный этап – доксициклин по 0,1 мг 2 раза в день 14 дней; 1-й курс лечения – пенициллина натриевая соль по 1,0 млн ЕД внутримышечно через 4 ч в течение 28 дней; 2-й курс лечения – пенициллина натриевая соль по 1,0 млн ЕД в/м через 4 ч в течение 14 дней.

В данном случае пациенту кардиологического профиля серологическое тестирование на сифилис проведено методом РМП вместо ИФА или РПГА. ИФА

на сифилис выполнен через 49 дней от момента госпитализации в стационар. При получении положительных результатов ИФА на сифилис от 23.11.17 и 24.11.17 в кардиохирургическом стационаре не было предпринято активных действий для дополнительного обследования и специфического лечения пациента. Специфическое лечение начато 23.01.18, т.е. через 2 мес после получения положительного ИФА и через 3,5 мес после госпитализации в стационар. Первый этап оперативного лечения (протезирование аортального клапана) осуществлен в условиях повышенного риска развития послеоперационных осложнений. Планируется второй этап оперативного лечения – протезирование восходящего отдела и дуги аорты.

Анализ клинических особенностей современного течения сифилиса выявляет как минимум две тенденции: с одной стороны, участились случаи висцеральных форм заболевания, с другой – увеличилась доля больных со скрытым течением инфекции. В этих условиях особого внимания требует соблюдение алгоритма клинико-лабораторного обследования пациентов не только дерматовенерологических, но и терапевтических (прежде всего кардиологических), хирургических и неврологических стационаров с акцентом на использование высокоспецифических серологических тестов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 20.06.20

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Paulo N, Cascarejo J, Vouga L. Syphilitic aneurysm of the ascending aorta. *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery*. 2012;14(2):223–5. DOI: 10.1093/icvts/ivr067
2. Sekine Y, Yamamoto S, Fujikawa T, Oshima S, Ono M, Sasaguri S. Surgical repair for giant ascending aortic aneurysm to superior vena cava fistula with positive syphilitic test. *General Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2015;63(10):576–8. DOI: 10.1007/s11748-013-0317-2
3. Li W, Yin X-J, Liu H-Y, Yang R. Syphilitic aortic aneurysm with a pulmonary lesion: a case report and literature view. *SpringerPlus*. 2016;5(1):1725. DOI: 10.1186/s40064-016-3397-5
4. Ghanem KG. Management of Adult Syphilis: Key Questions to Inform the 2015 Centers for Disease Control and Prevention Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines. *Clinical Infectious Diseases*. 2015;61(suppl 8):S818–36. DOI: 10.1093/cid/civ714
5. Savoskina V.O., Dunaeva G.O., Bondarenko G.M., Kutova V.V. A case of syphilitic aortitis complicated with aortic aneurysm. *International Medical Journal*. 2015;2:75–8. [Russian: Савоскина В.А., Дунаева Г.А., Бондаренко Г.М., Кутова В.В. Клинический случай сифилитического аортита, осложненного аневризмой аорты. *Международный медицинский журнал*. 2015;2:75–8]
6. Arakelyan V.S., Chshieva I.V., Papitashvili V.G., Getsadze G.G., Bortnikova N.V., Khon V.L. Surgical treatment of a patient with a syphilitic aneurysm of the descending thoracic aorta. *Russian Journal of Surgery*. 2017;22(4):232–6. [Russian: Аракелян В.С., Чшиева И.В., Папиташивили В.Г., Гецадзе Г.Г., Бортникова Н.В., Хон В.Л. Хирургическое лечение пациента с сифилитической аневризмой нисходящей грудной аорты. *Анналы хирургии*. 2017;22(4):232–6]

Валикулова Ф. Ю., Фомин И. В., Поляков Д. С., Анцыгина Л. Н., Мурадова Ф. Н., Козина М. Б.
ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» МЗ РФ, Нижний Новгород, Россия

ПАПИЛЛЯРНАЯ ФИБРОЭЛАСТОМА В ПРАКТИКЕ ВРАЧА-КАРДИОЛОГА

В статье представлен разбор клинического случая диагностики и лечения пациента с редким заболеванием – множественной папиллярной фиброэластомой, сопровождающейся рецидивом заболевания и осложнением в виде кардиоэмболического инсульта. Авторы работы обращают внимание на трудности диагностики заболевания и на особую роль процесса взаимодействия врача и пациента.

Ключевые слова	Опухоль сердца; папиллярная фиброэластома; кардиоэмболический инсульт
Для цитирования	Valikulova F.Y., Fomin I.V., Polyakov D.S., Antsygina L.N., Muradova F.N., Kozina M.B. Papillary Fibroelastoma in the Cardiologist's Practice <i>Kardiologiya</i> . 2020;60(3):145–148. [Russian: Валикулова Ф. Ю., Фомин И. В., Поляков Д. С., Анцыгина Л. Н., Мурадова Ф. Н., Козина М. Б. Папиллярная фиброэластома в практике врача-кардиолога. <i>Кардиология</i> . 2020;60(3):145–148.]
Автор для переписки	Валикулова Фарогат Юсуфовна. E-mail: mumtos1951@list.ru

Первичную доброкачественную опухоль сердца или новообразование из соединительной ткани называют папиллярной фиброэластомой (ПФЭ). Она является второй по частоте выявления после миксомы как у детей младше 10 лет (8,5%), так и взрослых старше 60 лет (5%) [1–3].

ПФЭ имеет четкие границы, плотную консистенцию, овоидную форму с гладкой блестящей поверхностью, без капсулы, беловато-желтого цвета. Такие неоплазмы чаще характеризуются инфильтративным ростом, хотя могут фиксироваться на ножке или широком основании, в основном в области левого желудочка (ЛЖ), предсердия, в правых отделах сердца и реже в области межжелудочковой перегородки. Небольших размеров ПФЭ диаметром от 3 до 8 см может иметь признаки кальцификации [4, 5].

Гистологически ПФЭ состоит из зрелых фибробластов, мышечных и коллагеновых волокон. Отличительной особенностью ее является медленный рост, а клиническая картина и прогноз зависят от размера и расположения опухоли. Очень часто ПФЭ не вызывает симптомов и выявляется случайно при эхокардиографии (ЭхоКГ), коронарографии (КГ), катетеризации сердца, операции на сердце или при аутопсии [2, 6]. Клиническими проявлениями опухоли сердца могут быть неконтролируемая застойная сердечная недостаточность, нарушения ритма и проводимости, обусловленные поражением проводящей системы сердца. Возможны опасные для жизни эмболии в большой и малый круг кровообращения в зависимости от расположения ПФЭ. Редко эмболии обнаруживаются в коронарных артериях или имеется прямое прорастание опухоли в коронарные сосуды с их окклюзией, что формирует развитие стенокардии или инфаркта миокарда [2, 5, 7, 8].

Несмотря на то что ПФЭ является доброкачественной опухолью, она увеличивает риск внезапной смер-

ти и нередко становится причиной фатальных эмболических осложнений [1, 9–13].

По данным мировой литературы, примерно выполнено более 1000 успешных операций по поводу ПФЭ [1, 14]. Учитывая редкость данного заболевания, мы решили поделиться практическим опытом выявления ПФЭ, проведения оперативного лечения и последующего ведения пациента в амбулаторной практике.

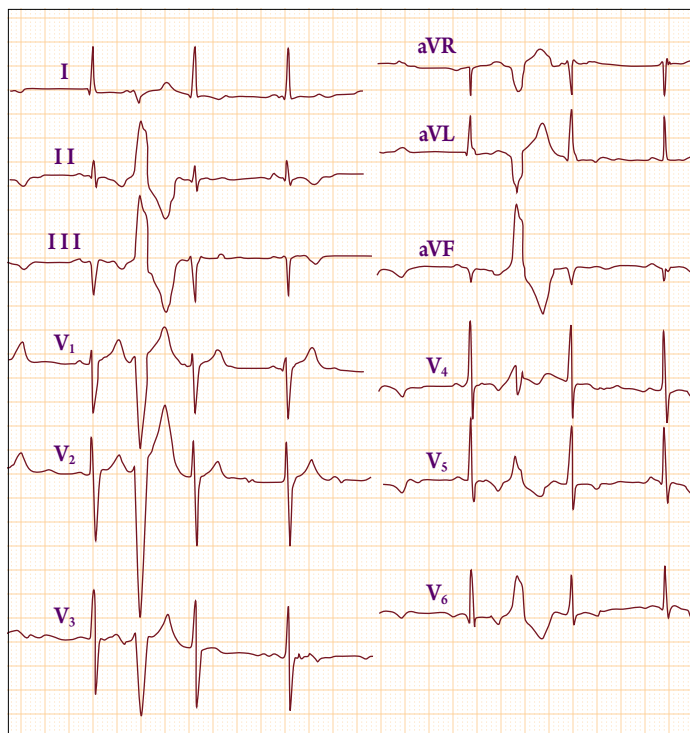
Пациент Ф. в апреле 2014 г. обратился к врачу по поводу ноющих болей в области сердца длительностью 30–40 мин. По результатам амбулаторного обследования, данным электрокардиографии был поставлен диагноз: ишемическая болезнь сердца, рубцовые изменения в заднебазальной области. Пациент направлен на дополнительное обследование в кардиологическую клинику Нижнего Новгорода.

Результаты обследования

На электрокардиограмме (ЭКГ) синусовый ритм, частота сердечных сокращений (ЧСС) 67 уд/мин, блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса, нарушение процессов реполяризации диффузного характера (рис. 1). ЭхоКГ: дилатация ЛЖ, снижение глобальной систолической функции, конечный диастолический объем (КДО) 286 мл, фракция выброса (ФВ) ЛЖ 36%. В полости ЛЖ лоцируются два подвижных эхо-позитивных образования (предположительно «тромбы»), размером 4,4×1,4 см с прикреплением в задневерхушечной области и 2,5×1,6 см с местом прикрепления в области передней стенки.

Назначено консервативное лечение: ацетилсалициловая кислота 75 мг, клопидогрел 75 мг, периндоприл 8 мг, бисопролол 2,5 мг, индапамид 2,5 мг, аторвастатин 20 мг/сут. Проведение терапии не привело к положительной клинической динамике; по данным контрольной ЭхоКГ не зафиксировано уменьшения КДО и размеров «тромбов».

Рисунок 1. Электрокардиограмма больного Ф.



В июле 2014г. пациент консультирован в ГБУЗ НО «Специализированная кардиохирургическая клиническая больница», после чего было решено госпитализировать пациента в названный стационар для уточнения диагноза.

При ЭхоКГ визуализировались два массивных гиперэхогенных флотирующих образования, фиксированные на ножках к верхушке (20×20 мм), конечно-систолический объем (КСО) 129 мл, КДО 212 мл, ФВ 39% (рис. 2).

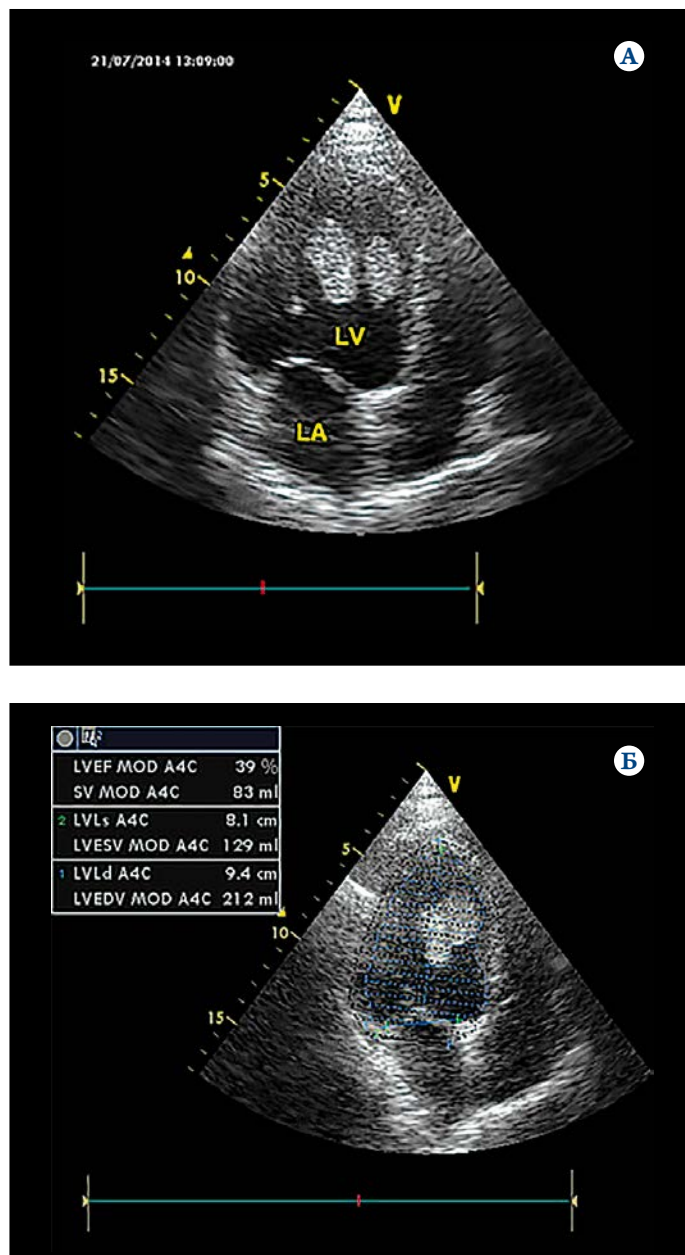
С целью проведения дифференциального диагноза между миксомой и тромбами выполнена мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) сердца. Картина более соответствовала флотирующим тромбам в полости ЛЖ (рис. 3). При КГ выявлены признаки вазоспастической стенокардии без гемодинамически значимых сужений коронарных артерий (стеноз III степени в проксимальном сегменте правой коронарной артерии на введение диагностического катетера, после введения нитратов – стеноз I степени).

30.07.14 выполнена операция: удаление двух овальных новообразований (опухоли) из полости ЛЖ сердца. При гистологическом исследовании получены данные о фиброэластоме обоих образований.

При ЭхоКГ в послеоперационном периоде выявлена сохраняющаяся дилатация ЛЖ (КДО 199 мл, КСО 92 мл, ударный объем – УО 107 мл), гипокинезия верхушки, ФВ 54%.

На 22-е сутки после операции пациент был выписан из стационара и направлен на реабилитацию в местный санаторий кардиологического профиля. В по-

Рисунок 2. Эхокардиограмма пациента Ф. до операции.

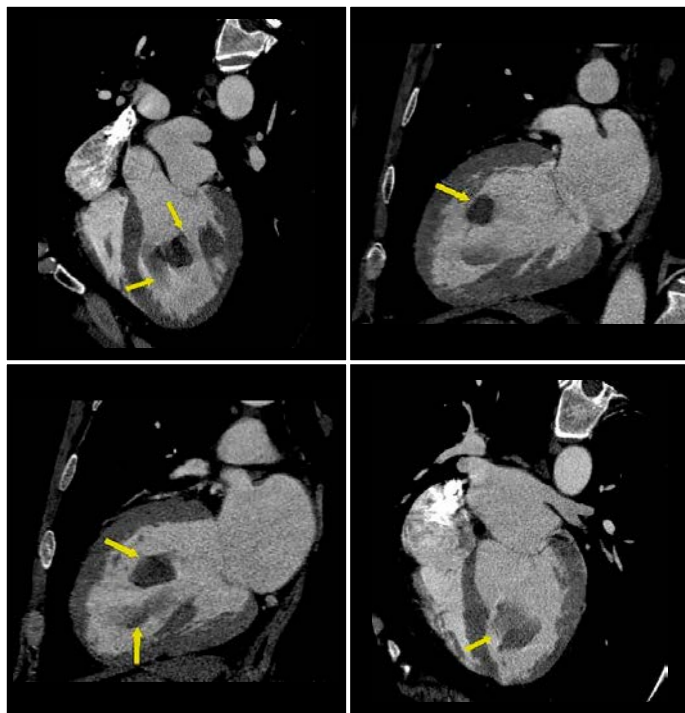


А – два массивных флотирующих гиперэхогенных образования, фиксированных к верхушке на ножках; Б – дилатация ЛЖ, снижение систолической функции ЛЖ – КДО 212 мл, КСО 129 мл, УО 83 мл, ФВ 39%. ЛЖ – левый желудочек; КДО – конечный диастолический объем; КСО – конечный систолический объем; УО – ударный объем; ФВ – фракция выброса.

следующем наблюдался кардиологом в поликлинике по месту жительства. Продолжалась базисная терапия (клопидогрел 75 мг, бисопролол 10 мг, варфарин 6,75 мг/сут), проводился лабораторный контроль анализов крови, контроль электрокардиограммы и результатов ЭхоКГ.

Через 6 мес после операции по данным ЭхоКГ сохранились КДО 216 мл, ФВ 46% и гипокинезия верхушки. Гиперэхогенные образования в полости ЛЖ не визуализировались. Признаков рецидива ПФЭ не обнаружено.

Рисунок 3. Мультиспиральная компьютерная томограмма сердца больного от 27.07.14



Стрелками указаны опухолевые образования.

В течение года у больного сформировался синдром сердечной недостаточности с выраженной одышкой, сердцебиениями и гипотонией. В августе 2016 г. по результатам ЭхоКГ в динамике отмечалось прогрессирование дилатации ЛЖ (КДО до 306 мл) и снижение его глобальной систолической функции с ФВ 30%. От предложенной контрольной КГ пациент отказался.

В марте 2017 г. при плановом обследовании по данным ЭхоКГ диагностирован рецидив ПФЭ размером 3,1×1,1 см.

В процессе амбулаторного наблюдения после операции возникали сложности ведения больного, обусловленные халатным отношением пациента к своему заболеванию и нарушениями в медикаментозной терапии: несвоевременный прием препаратов или их самостоятельная отмена, несоблюдение диеты, чрезмерные физические нагрузки, сохранение вредных привычек (курение, злоупотребление алкоголем).

16.10.17 пациент был госпитализирован по экстренным показаниям в сосудистый центр Нижнего Новгорода по поводу кардиоэмболического инсульта в бассейне правой средней мозговой артерии с формированием очага ишемии в височной области справа с грубым гемипарезом слева. ЭхоКГ от 07.11.17: признаки атеросклероза аорты, выраженное снижение систолической функции миокарда ЛЖ, ФВ 27%, в полости ЛЖ наличие дополнительного пристеночного образования неоднородной эхоструктуры, размером 44,0×18,0 мм, выступающее вер-

хушку (рецидив фиброэластомы), дилатация всех полостей сердца (КДО 319,0 мл, КСО 232,0 мл, УО 86,0 мл), умеренная атриовентрикулярная недостаточность, умеренная легочная гипертензия (систолическое давление в легочной артерии – СДЛА 44,0 мм рт. ст.).

В январе 2018 г. пациент умер внезапно.

Рассматривая представленный случай, следует отметить, что ведение и лечение таких пациентов требует от врача больших усилий и настойчивости. Пациент, не испытывающий выраженных клинических проявлений заболевания, не может оценить опасность данной патологии, возможных осложнений и фатального исхода.

ПФЭ сердца, по данным литературы, является редким заболеванием (1 случай на 12500 аутопсий) и представлена в основном одиночными новообразованиями. Множественные ПФЭ встречаются в 7,5% случаев от всех аутопсий и размеры ее не превышают 1,5 см² [1, 10, 13, 15, 16].

Мы описали наиболее редкий случай ПФЭ, представленной двумя массивными новообразованиями размером 3,2×1,9 и 3,4×1,6 см. Локализация опухоли в области верхушки ЛЖ встречается в 15,7% случаев по данным литературы [15].

Специфических для ПФЭ симптомов нет. Как правило, эти опухоли характеризуются клиническими проявлениями осложнений: транзиторные мозговые ишемические приступы и инсульты, острый инфаркт миокарда с явлениями сердечной недостаточности, внезапная смерть, пресинкопальные и синкопальные явления, внезапная слепота и другие ишемические повреждения [1, 17–20]. Причинами эмболии могут быть папиллярные отростки самой опухоли или тромбы, формирующиеся вокруг неоплазмы [10, 15, 16].

Основным и наиболее доступным методом диагностики ПФЭ является трансторакальная ЭхоКГ, чувствительность которой достигает 89%, и чреспищеводная ЭхоКГ. Целесообразно также проведение МСКТ.

Высокая степень тяжести осложнений, являющихся причиной инвалидизации и даже летальных исходов, служит показанием к неотложному хирургическому лечению после установления диагноза [20]. Удаление любой доброкачественной опухоли, растущей в полость предсердия или желудочка, требует иссечения не только самой опухоли, но и площадки, из которой исходит новообразование. Такой хирургический подход значительно снижает риск рецидивов, которые могут диагностироваться у отдельных больных [2, 3, 12, 21].

Прогноз при опухолях сердца благоприятный в случае своевременного хирургического лечения. При несвоевременном хирургическом лечении или при множественных опухолях 5-летняя выживаемость составляет 15% [1, 21].

В нашем случае установление диагноза и оперативное лечение было проведено своевременно (30.07.14). Рецидив опухоли (размер 31×11 мм) через 3 года потребовал второй операции, которая была отсрочена из-за отказа пациента. В 2017 г. размер ПФЭ достиг до 44,0×18,0 мм. Отсутствие повторной операции спровоцировало кар-

диоэмболическое осложнение и внезапную коронарную смерть в 2018 г.

Авторами не заявлен конфликт интересов.

Статья поступила 29.12.19

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Gowda RM, Khan IA, Nair CK, Mehta NJ, Vasavada BC, Sacchi TJ. Cardiac papillary fibroelastoma: a comprehensive analysis of 725 cases. *American Heart Journal*. 2003;146(3):404–10. DOI: 10.1016/S0002-8703(03)00249-7
- Bokeriya L.A., Malashenkov A.I., Kavvadze V.E., Serov R.A. Cardiooncology. -М.: NCSSH им. А.Н. Бакулева РАМН; 2003. -254 p. [Russian: Бокерия Л.А., Малашенков А.И., Кавсадзе В.Э., Серов Р.А. Кардиоонкология. - М.: НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, 2003. - 254с]. ISBN 978-5-7982-0108-2
- Boodhwani M, Veinot JP, Hendry PJ. Surgical approach to cardiac papillary fibroelastomas. *Canadian Journal of Cardiology*. 2007;23(4):301–2. DOI: 10.1016/S0828-282X(07)70759-6
- McAllister H.A., Fenoglio JJ. Tumors of the cardiovascular system. In: Atlas of tumor pathology. 2nd series. Fascicle 15. -Washington, D.C.: Armed Forces Institute of Pathology; 1978. -20–25 p. [Av. at: https://books.google.ru/books?hl=ru&lr=&id=Ec1I9go82AgC&oi=fnd&pg=PA1&ots=Ij8jB2ueKw&sig=FilLubDgH-fjWJXIE1NF8oiEDA&redir_esc=y#v=onepage&q&f=false]
- Akay MH, Seiffert M, Ott DA. Papillary fibroelastoma of the aortic valve as a cause of transient ischemic attack. *Texas Heart Institute Journal*. 2009;36(2):158–9. PMID: 19436814
- Wolfe JT, Finck SJ, Safford RE, Persellin ST. Tricuspid valve papillary fibroelastoma: Echocardiographic characterization. *The Annals of Thoracic Surgery*. 1991;51(1):116–8. DOI: 10.1016/0003-4975(91)90464-2
- Gopaladas RR, Atluri PV, Blaustein AS, Bakaeen FG, Huh J, Chu D. Papillary fibroelastoma of the aortic valve: operative approaches upon incidental discovery. *Texas Heart Institute Journal*. 2009;36(2):160–3. PMID: 19436815
- Yerebakan C, Liebold A, Steinhoff G, Skrabal CA. Papillary Fibroelastoma of the Aortic Wall With Partial Occlusion of the Right Coronary Ostium. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2009;87(6):1953–4. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2008.11.039
- Rafaeli T.R., Isaeva I.V., Arabadzhyan T.S., Barats L.S., Popov R.Yu., Abildinova A.Zh. et al. A rare case of double lipoma of the right atrium. *International Journal of Interventional Cardioangiography*. 2011;25:33–5. [Russian: Рафаели Т.Р., Исаева И.В., Арабаджян Т.С., Барац Л.С., Попов Р.Ю., Абилюдинова А.Ж. и др. Редкий случай двойной липомы правого предсердия. *Международный журнал интервенционной кардиоангиологии*. 2011;25:33–5]
- Abad C, De la Rosa P. Right atrial papillary fibroelastoma associated with atrial septal defect, persistent superior vena cava, and coronary artery disease. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2008;136(2):538. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2008.01.042
- Edwards FH, Hale D, Cohen A, Thompson L, Pezzella AT, Virmani R. Primary cardiac valve tumors. *The Annals of Thoracic Surgery*. 1991;52(5):1127–31. DOI: 10.1016/0003-4975(91)91293-5
- El-Mourad M, Yavari A, McWilliams E, Walker D. An unusual cause of severe dyspnoea-papillary fibroelastoma of the tricuspid valve. *BMJ Case Reports*. 2010;2010:bcr10.2009.2376. DOI: 10.1136/bcr.10.2009.2376
- Georghiou G. Tricuspid valve papillary fibroelastoma: an unusual cause of intermittent dyspnea. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2003;23(3):429–31. DOI: 10.1016/s1010-7940(02)00761-3
- Law KB, Phillips KRB, Cusimano RJ, Butany J. Multifocal 'tapete' papillary fibroelastoma. *Journal of Clinical Pathology*. 2009;62(12):1066–70. DOI: 10.1136/jcp.2009.070243
- Ivanov A.S., Baloyan G.M., Rodionov A.S., Malikova M.S., Aksyuk M.A., Revunenkov G.V. et al. Papillary fibroelastoma of the heart. *Cardiology and cardiovascular surgery*. 2009;2(4):91–4. [Russian: Иванов А.С., Балоян Г.М., Родионов А.С., Маликова М.С., Аксюк М.А., Ревуненков Г.В. и др. Папиллярная фиброэластома сердца. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2009;2(4):91–4]
- Rafaeli T.R., Isaeva I.V., Arabadzhyan I.S., Barats L.S., Kiryaev A.A., Stepanov A.V. et al. Surgical access to the tumor with myxomas of the left atrium. *International Journal of Interventional Cardioangiography*. 2009;18:61–5. [Russian: Рафаели Т.Р., Исаева И.В., Арабаджян И.С., Барац Л.С., Киряев А.А., Степанов А.В. и др. Хирургический доступ к опухоли при миксомах левого предсердия. *Международный журнал интервенционной кардиоангиологии*. 2009;18:61–5]
- Grinda J-M, Couetil JP, Chauvaud S, D'Attellis N, Berrebi A, Fabiani J-N et al. Cardiac valve papillary fibroelastoma: Surgical excision for revealed or potential embolization. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 1999;117(1):106–10. DOI: 10.1016/S0022-5223(99)70474-5
- Hattori R, Oishi C, Iwasaka J, Iwasaka T, Okada T, John H et al. Multiple papillary fibroelastoma with quadricuspid aortic valve. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2009;137(5):1280–2. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2008.04.015
- Jonjev ŽS, Torbica V, Mojašević R. Multiple papillary fibroelastoma as a cause of recurrent syncope. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2013;145(5):e51–2. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2013.01.008
- Saxena P, Konstantinov IE, Lee A, Newman MAJ. Papillary fibroelastoma of aortic valve: Early diagnosis and surgical management. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2007;133(3):849–50. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2006.11.009
- Lotto AA, Earl UM, Owens WA. Right atrial mass: Thrombus, myxoma, or cardiac papillary fibroelastoma? *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2006;132(1):159–60. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2006.03.038

Чушкин М. И.^{1,2}, Мандрыкин С. Ю.¹,
Янус В. М.¹, Анохин Н. В.¹, Попова Л. А.², Стручков П. В.³

¹ Многопрофильный медицинский центр Банка России, Москва

² ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза», Москва, Россия

³ Академия постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, Москва

ОТРИЦАТЕЛЬНЫЙ РЕЗУЛЬТАТ НАГРУЗОЧНОГО ТЕСТА У БОЛЬНОГО С ТРЕХСОСУДИСТЫМ ПОРАЖЕНИЕМ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ

Нагрузочный тест с контролем электрокардиограммы позволяет определить вероятность наличия у пациента стенозирующего атеросклероза коронарных артерий. Данные показывают, что чем тяжелее атеросклеротическое поражение коронарных сосудов, тем больше вероятность возникновения депрессии сегмента ST при нагрузочном тесте. Приводится описание случая отрицательного результата нагрузочного теста у пациента с многососудистым поражением коронарных артерий.

Ключевые слова Нагрузочный тест; ишемическая болезнь сердца; наклон сегмента ST.

Для цитирования Chushkin M. I., Mandrykin S. Yu., Janus V. M., Anokhin N. V., Popova L. A., Struchkov P. V. Negative result of exercise testing in patient with severe coronary artery disease. *Kardiologiia*. 2020;60(3):149–153. [Russian: Чушкин М. И., Мандрыкин С. Ю., Янус В. М., Анохин Н. В., Попова Л. А., Стручков П. В. Отрицательный результат нагрузочного теста у больного с трехсосудистым поражением коронарных артерий. *Кардиология*. 2020;60(3):149–153]

Автор для переписки Чушкин Михаил Иванович. E-mail: mchushkin@yandex.ru

Нагрузочный тест в основном используют для диагностики ишемической болезни сердца (ИБС). Однако нагрузочный тест с контролем электрокардиограммы (ЭКГ) не является «золотым стандартом» диагностики ИБС. Это скрининговый метод: он позволяет лишь определить вероятность наличия у пациента стенозирующего атеросклероза коронарных артерий [1].

Традиционно при нагрузочном ЭКГ тесте изменения сегмента ST (горизонтальная или косонисходящая депрессия более 1 мм от исходного уровня) используют как основной признак ишемии миокарда. Чувствительность и специфичность депрессии сегмента ST в качестве критерия положительной пробы в диагностике атеросклероза коронарных артерий (сужение более 50%, по меньшей мере, одной артерии) составляют 68% (23–100%) и 77% (17–100%) соответственно. Чувствительность и специфичность нагрузочного теста с визуализацией [например, нагрузочный тест с эхокардиографией (ЭхоКГ)] в диагностике ИБС значительно выше и составляет 80–85% и 80–88% соответственно [2].

Клинический пример

Мы приводим клинический пример отрицательного результата нагрузочного теста с ЭКГ контролем у больного с трехсосудистым поражением коронарных артерий.

Больной Т., 56 лет, в декабре 2016 г. обратился с жалобами на одышку при физической нагрузке (быстрая ходьба, подъем по лестнице, ходьба в холодную погоду), проходящую в течение короткого времени после прекращения нагрузки. В течение 10 лет – артериальная гипертония, на фоне приема антигипертензивных препара-

тов (амлодипин, лизиноприл) артериальное давление (АД) 130–140/80–90 мм рт. ст. При первичном осмотре пациент повышенного питания (индекс массы тела 38,3 кг/м²). В анализах крови (декабрь 2016 г.): глюкоза 4,0 ммоль/л, триглицериды 4,56 ммоль/л, холестерин общий 4,92 ммоль/л, липопротеиды высокой плотности 0,96 ммоль/л, липопротеиды низкой плотности 2,72 ммоль/л. Пациент был направлен на нагрузочный тест: велоэргометрия, непрерывно возрастающая ступенчатая нагрузка с начальной мощностью 50 Вт с увеличением мощности каждой следующей ступени продолжительностью 3 минуты на 25 Вт; максимальная мощность нагрузки 150 Вт, продолжительность нагрузки 12 минут; на максимальной нагрузке частота сердечных сокращений (ЧСС) 144 уд./мин, АД 220/100 мм рт. ст. Проба прекращена в связи с достижением 87% от максимальной расчетной ЧСС для данного возраста. Болей в области сердца при нагрузке больной не отмечал. После прекращения нагрузки рисунок ЭКГ восстановился до исходного на 6-й минуте отдыха. Заключение: толерантность к физической нагрузке высокая [150 Вт; 5,3 МЕТ (метаболический эквивалент)], I функциональный класс по классификации NYHA. Достигнутая ЧСС (144 уд./мин) составляет 87% от максимальной расчетной. На 3-й минуте восстановления в отведениях I, aVL, V₅–V₆ выявлена депрессия сегмента ST (максимально до 0,9 мм в отведениях I, V₅–V₆). Депрессия сегмента ST в отведениях I и aVL косонисходящего характера (наклон сегмента ST –0,7 мВ/сек на 3 мин 54 сек в отведении I и на 3-ей минуте в отведении aVL), в отведениях V₅–V₆ депрессия сегмента ST горизонтального характера. Проба

Рисунок 1. Нагрузочный тест с ЭКГ-контролем

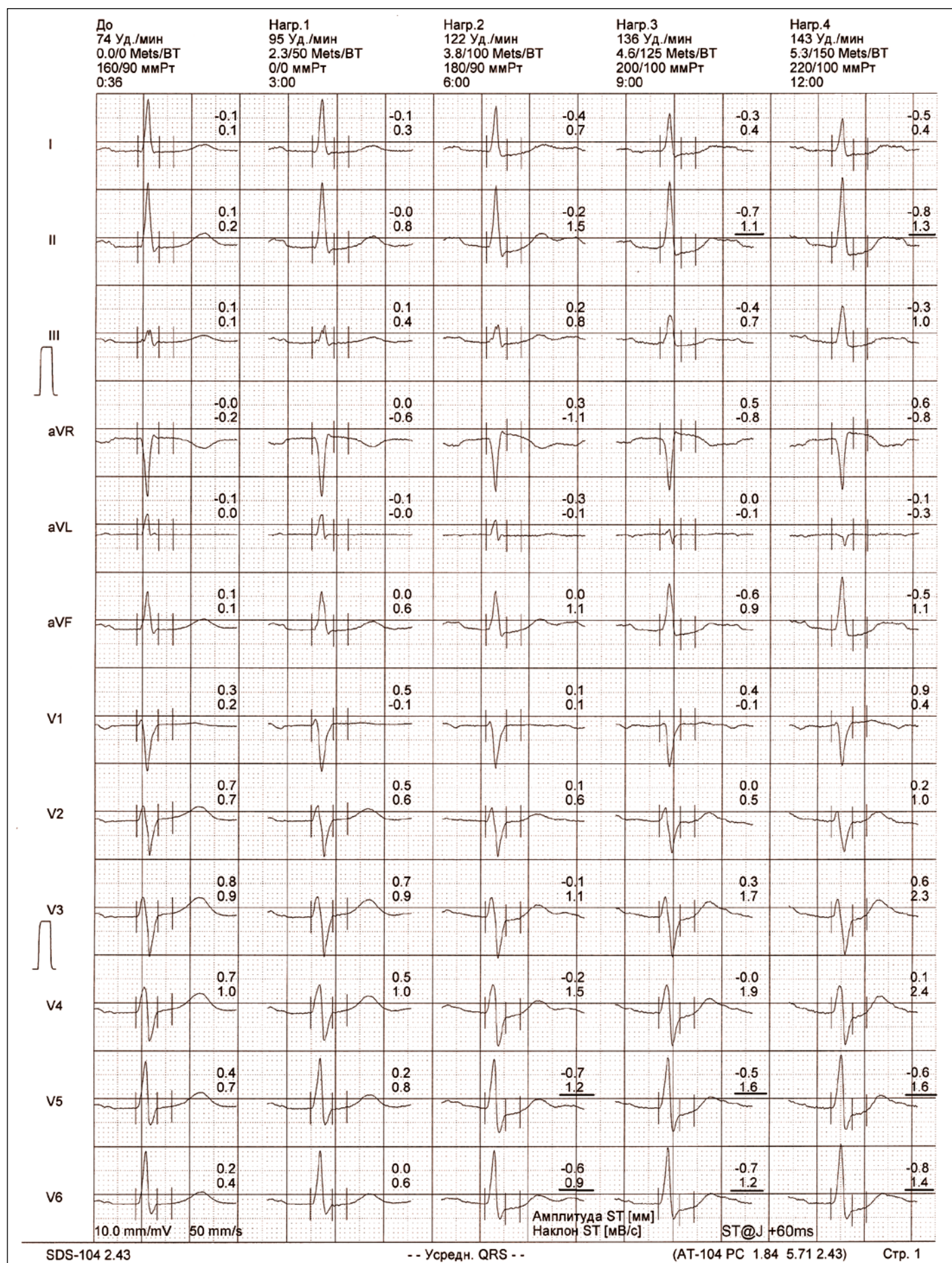
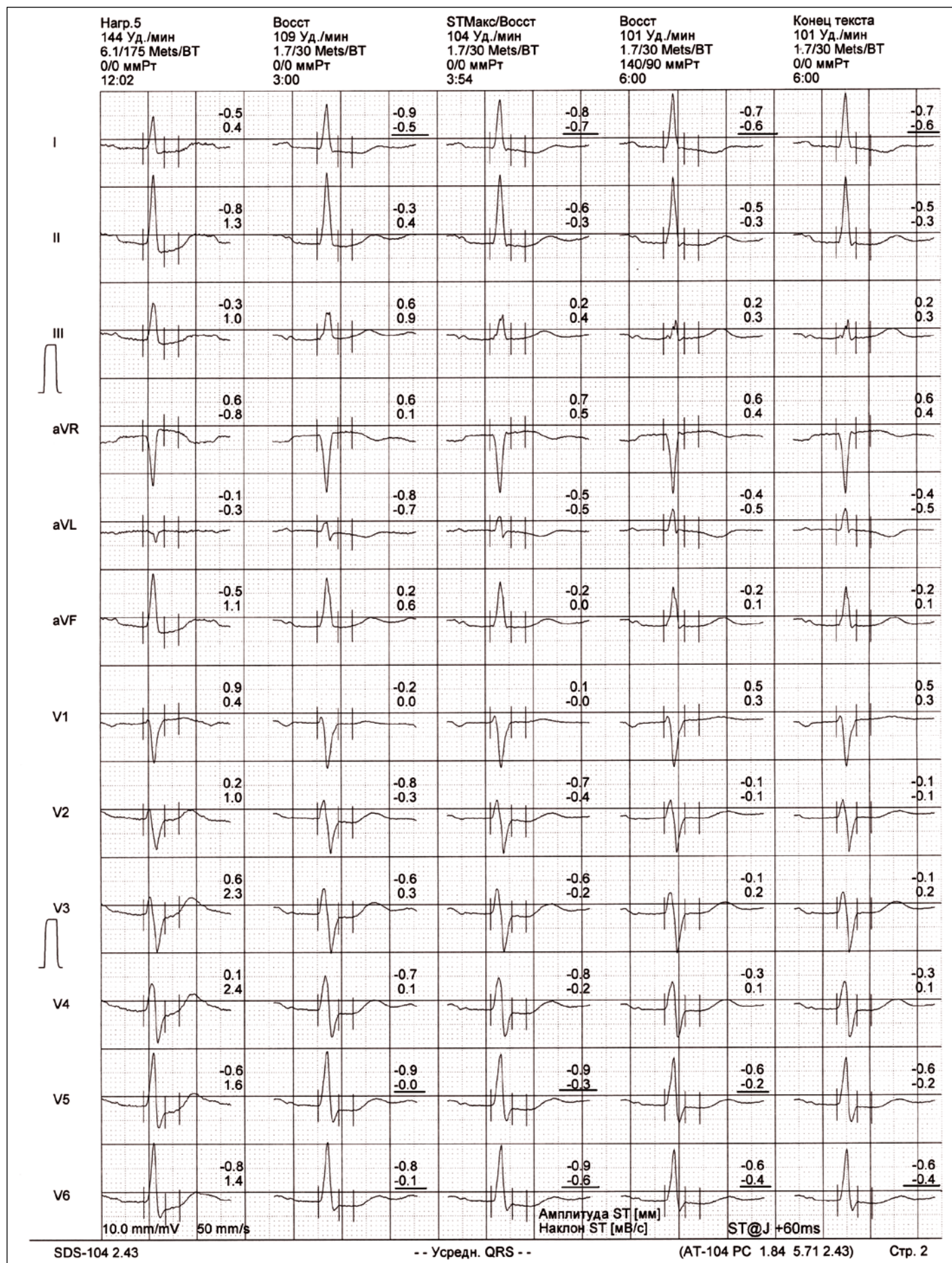


Рисунок 1 (продолжение). Нагрузочный тест с ЭКГ-контролем



на скрытую коронарную недостаточность отрицательная. Восстановительный период 6 минут. Реакция АД по гиперреакторному типу. Риск развития неблагоприятных событий низкий (менее 1%) (рис. 1). При эхокардиографии (2016 г.) нарушения локальной сократимости не выявлены. Глобальная систолическая функция левого желудочка (ЛЖ) не нарушена, фракция выброса 70%. Причиной одышки посчитали избыточный вес. Дополнительного обследования и лечения не назначено.

Летом 2017 г. пациент перенес тяжелый приступ выраженной слабости, сопровождающийся тошнотой, холодным липким потом, купировавшийся самостоятельно, за медицинской помощью не обращался. После приступа выраженность одышки усилилась, и пациент вновь обратился в лечебное учреждение, где в октябре 2017 г. выполнена перфузионная томосцинтиграфия (ОЭКТ) миокарда, при которой выявлены реверсивные дефекты перфузии в области верхушки, а также задней и боковой стенок (SSS 18). При коронарографии от 12.12.2017 г.: передняя межжелудочковая артерия (ПМЖВ) – в проксимальной и средней трети протяженный бифуркационный стеноз с максимальной степенью сужения 99% (рис. 2А); огибающая ветвь левой коронарной артерии (ОВ) – вторая ветвь тупого края окклюзирована в проксимальной трети (рис. 2В); правая коронарная артерия (ПКА) – проксимальная и средняя трети стенозированы на всем протяжении до 50% с переходом в окклюзию (рис. 2С); индекс SYNTAX – 31. При ЭхоКГ (2017 г.) изменения локальной сократимости не выявлены. Глобальная систолическая функция ЛЖ не нарушена, фракция выброса 68%. Больной госпитализирован с диагнозом ИБС, стенокардия II функциональный класс. Атеросклероз коронарных артерий: окклюзия ПКА, 2-й ветви тупого края левой коронарной артерии, субтотальный стеноз проксимального сегмента ПМЖВ левой коронарной артерии, хроническая обструк-

тивная болезнь легких. В последующем было выполнено стентирование ПМЖВ с хорошим клиническим эффектом.

Обсуждение

Недостаточная чувствительность нагрузочного теста с контролем ЭКГ является причиной того, что в качестве начального теста все чаще используют нагрузочный тест с визуальным контролем (стресс-ЭхоКГ, радиоизотопное исследование). Европейское общество кардиологов рекомендует использовать нагрузочный тест с визуализацией в качестве начального теста для диагностики ИБС, если есть возможность и достаточная квалификация специалистов [2].

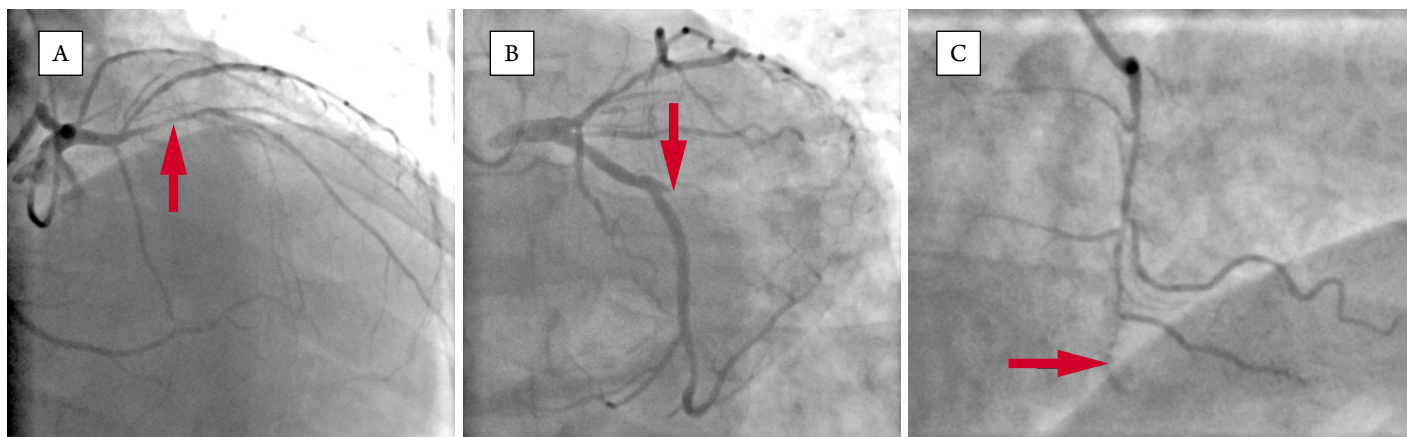
Анализ 4692 тестов показал, что в 67,3% случаев для диагностики ИБС используют нагрузочный тест с радиоизотопным исследованием, в 22,5% случаев – стресс-ЭхоКГ и только в 10,2% случаев для диагностики ИБС применяется нагрузочный тест с ЭКГ контролем [3].

При использовании нагрузочного теста с ЭКГ контролем для получения максимально достоверной информации необходимо выполнение симптом-лимитированного протокола [2]. Достижение 85% от максимальной ЧСС, что часто используют для остановки теста, не является признаком максимального усилия, и использование данного критерия в качестве показателя для остановки теста нецелесообразно [4].

У пациентов с положительным нагрузочным тестом, которые выполнили нагрузку на уровне более 85% от максимальной должной ЧСС, только в 62% случаев депрессия сегмента ST появилась до достижения этого порога [5].

По мнению российских авторов, достижение 100% возрастной ЧСС делает продолжение нагрузочного теста для верификации ИБС нецелесообразным [1]. Чувствительность теста увеличивается, если пациента сразу по-

Рисунок 2. ПМЖВ, ОВ, ПКА



А. ПМЖВ – в проксимальной и средней трети протяженный бифуркационный стеноз с максимальной степенью сужения 99%.

В. ОВ – вторая ветвь тупого края окклюзирована в проксимальной трети.

С. ПКА – проксимальная и средняя треть стенозированы на всем протяжении до 50% с переходом в окклюзию.

сле прекращения нагрузки перевести в положение сидя или лежа (без вращения педалей или ходьбы) [6].

В нашем примере преждевременное прекращение нагрузки (по достижении 85% от максимального должного значения ЧСС) способствовало ложноотрицательному результату. Возможно, что достижение ЧСС более 90% от должной максимальной величины могло привести к депрессии сегмента ST более 1 мм и соответственно к заключению о положительной пробе на коронарную недостаточность (в данном примере зафиксирована максимальная депрессия ST на 0,9 мм в отведениях V_5 – V_6 на 3-ей минуте восстановления).

Прекращение теста по достижению 85% от должной максимальной ЧСС снижает чувствительность теста и является одной из частых причин ложноотрицательных результатов [6]. В результате существующая атеросклеротическая бляшка остается нераспознанной, необходимое лечение (статины, аспирин) не назначают и риск разрыва бляшки остается повышенным. В данном случае приступ мог быть связан с окклюзией ПКА или ветви ОА, что могло привести к непредсказуемым последствиям.

Компьютерный анализ нагрузочного теста может не вполне адекватно оценивать результаты, поэтому необходимо проводить визуальный контроль всех фрагментов во всех 12 отведениях ЭКГ.

Многие эксперты полагают, что косонисходящую депрессию сегмента ST наблюдают при многосудистом поражении или поражении главного ствола. Так, N. Goldschlager с соавт. анализировали характер депрессии и тяжесть атеросклеротического поражения коронарных сосудов. Было показано, что при наличии косонисходящей депрессии частота одно-, двух- и трехсудистого поражения составляла 9, 34 и 57% соответственно, что значительно хуже, чем при горизонтальной или косовосходящей депрессии. В этой работе из 123 пациентов с косонисхо-

дящей депрессией сегмента ST только у одного были нормальные коронарные сосуды [7]. Поэтому при наличии депрессии сегмента ST косонисходящего характера, даже если она не превышает 1 мм (0,5–1 мм), целесообразно выполнение дополнительных исследований для исключения атеросклеротического поражения коронарных сосудов.

Признаком косонисходящей депрессии, по данным литературы, является наклон сегмента ST от $-0,7$ мм/с до -1 мм/с и более [8].

В данном случае наблюдали депрессию сегмента ST косонисходящего характера, что является достоверным признаком атеросклеротического поражения.

Заключение

Представленный клинический случай демонстрирует возможность неадекватной оценки результатов нагрузочного теста. Частой причиной ошибок является раннее прекращение физической нагрузки (по достижению 85% от должной максимальной ЧСС). Для диагностики ИБС использование показателя ЧСС 85% от максимальной должной величины, как критерия для прекращения теста, не всегда целесообразно. Наличие косонисходящей депрессии сегмента ST является высокодостоверным признаком атеросклероза коронарных артерий, поэтому при ее наличии следует использовать дополнительные методы обследования. Поскольку чувствительность тестов с визуализацией значительно выше, чем теста с контролем ЭКГ, в данном случае использование стресс-теста с визуализацией, возможно, было более целесообразным.

Статья подготовлена в ходе

выполнения темы НИР 0515-2019-0019.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 13.04.19

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Syrkin A.L. Guidelines for the functional diagnosis of heart disease. Scientific and practical guide to cardiology. – М.: Gold standard; 2009. – 367 p. [Russian: Сыркин А.Л. Руководство по функциональной диагностике болезней сердца. Научно-практическое пособие по кардиологии. – М.: Золотой Стандарт, 2009. – 367 с]. ISBN 978-5-91237-013-7
2. 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/eh296
3. Douglas PS, Hoffmann U, Patel MR, Mark DB, Al-Khalidi HR, Cavanaugh B et al. Outcomes of Anatomical versus Functional Testing for Coronary Artery Disease. New England Journal of Medicine. 2015;372(14):1291–300. DOI: 10.1056/NEJMoA1415516
4. Fletcher GF, Ades PA, Kligfield P, Arena R, Balady GJ, Bittner VA et al. Exercise Standards for Testing and Training: A Scientific Statement from the American Heart Association. Circulation. 2013;128(8):873–934. DOI: 10.1161/CIR.0b013e31829b5b44
5. Jain M, Nkonde C, Lin BA, Walker A, Wackers FJTh. 85% of maximal age-predicted heart rate is not a valid endpoint for exercise treadmill testing. Journal of Nuclear Cardiology. 2011;18(6):1026–35. DOI: 10.1007/s12350-011-9454-0
6. ACSM's guidelines for exercise testing and prescription. American College of Sports Medicine, Riebe D, Ehrman JK, Liguori G, Magal M, editors - Philadelphia Baltimore New York: Wolters Kluwer; 2018. – 472 p. ISBN 978-1-4963-3906-5
7. Goldschlager N, Selzer A, Cohn K. Treadmill stress tests as indicators of presence and severity of coronary artery disease. Annals of Internal Medicine. 1976;85(3):277–86. DOI: 10.7326/0003-4819-85-3-277
8. Beller G. Chronic ischemic heart disease. – Philadelphia: Current Medicine; 1995. – P. 2.1–2.30. ISBN 978-1-878132-29-1

Памяти академика Федора Ивановича Комарова (26.08.1920–25.01.2020)

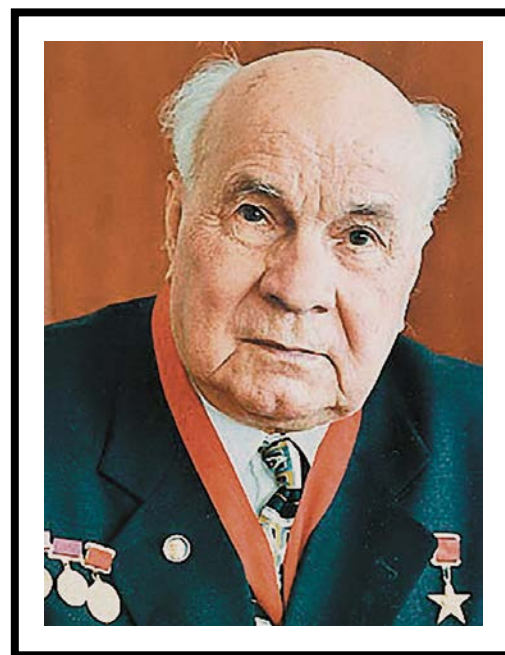
В январе ушел из жизни выдающийся терапевт, ученый, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, генерал-полковник медицинской службы, участник Великой Отечественной войны, Федор Иванович Комаров.

Федор Иванович родился в г. Смоленске в семье служащего. Учеба в школе началась в родном городе, но вскоре семья переехала в Москву. В 1939 г. Ф.И. Комаров поступил в Московский инженерно-строительный институт, где проучился до 1941 г. В июне был призван на службу в армию и направлен на фронт. В том же году Федор Иванович был тяжело ранен и после долгого восстановления уволен в запас. В 1942 г. он вновь был признан годным к несению службы и направлен на обучение в Военно-морскую медицинскую академию в г. Ленинграде. Ф.И. Комаров прекрасно учился, был дисциплинирован, организован, пользовался большим авторитетом среди сокурсников.

В 1947 г. Ф.И. Комаров окончил Академию с отличием и золотой медалью, на мраморной Доске почета Военно-морской академии среди списка лучших слушателей было высечено и его имя. После окончания Академии Федор Иванович был зачислен в адъюнктуру кафедры госпитальной терапии Военно-морской медицинской академии. Первую диссертацию кандидата медицинских наук Федор Иванович защитил в 1950 г. После окончания адъюнктуры Ф.И. Комаров был оставлен на кафедре в должности преподавателя. В 1957 г. в Военно-медицинской академии была организована исследовательская лаборатория питания, на должность руководителя отдела лаборатории был назначен подполковник медслужбы Ф.И. Комаров. В 1959 г. он становится заместителем начальника кафедры усовершенствования врачей Военно-медицинской академии. В 1961 г. Федор Иванович успешно защищает вторую диссертацию, докторскую, а в 1964 г. получает звание профессора. В 1967 г. Федор Иванович был назначен начальником кафедры терапии усовершенствования врачей Военно-медицинской академии.

С 1972 г. Ф.И. Комаров – главный терапевт Министерства обороны СССР и одновременно заведующий кафедрой Первого Московского медицинского института. В 1977–1989 гг. Федор Иванович занимает должность начальника Центрального военно-медицинского управления Министерства обороны СССР. В 1974 г. Ф.И. Комаров был избран членом-корреспондентом АМН СССР, а в 1978 г. академиком АМН СССР (академик РАН с 2013 г.). С июня 1990 г. Ф.И. Комаров стал вице-президентом АМН СССР, с 1995 г. советником Президиума РАМН.

Ф.И. Комаров – крупный ученый, создатель оригинальных научных направлений, талантливый организатор научных исследований. Многие его научные труды имеют приоритетное значение не только в России, но и в мировой практике. Он провел большой цикл исследований состояния обмена веществ при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Как военный врач выполнил большой цикл работ по исследованию различных аспектов военно-профессиональной патологии (изучение состояния здоровья подводников, биологических эффектов электромагнитных полей, влияния термических поражений на гемодинамику и многие другие аспекты состояния здоровья военнослужащих).



Результатом стали методы ранней диагностики профессиональной патологии, объем профилактических и реабилитационных мероприятий, критерии профессионального отбора. Под его руководством проведены важнейшие мероприятия по дальнейшему повышению боевой и мобилизационной готовности медицинской службы, укреплению ее материально-технической базы, совершенствованию лечебно-профилактического, санитарно-гигиенического и противоэпидемического обеспечения войск и сил флота, развитию военно-медицинской науки, улучшению первичной подготовки военно-медицинских кадров, их специализации и усовершенствования.

Ф.И. Комаров был в числе первых специалистов, занимавшихся созданием медицины катастроф. По его инициативе впервые созданы подвижные медицинские формирования для оказания экстренной медицинской помощи в чрезвычайных ситуациях. Высокую оценку получила проводившаяся под его непосредственным руководством работа военных медиков во время ликвидации последствий крупных аварий и катастроф.

Научные исследования Ф.И. Комарова в области пульмонологии касались клиники, диагностики и лечения хронических неспецифических воспалительных заболеваний легких и бронхов, а также дифференциальной диагностики и лечения бронхоспастического синдрома.

Федор Иванович автор более 400 научных работ, в том числе 30 монографий. Под его руководством были защищены 26 докторских и 60 кандидатских диссертаций.

Ф.И. Комаров был удостоен многих наград, среди них: два ордена Отечественной войны I степени, орден Красной Звезды, орден Октябрьской Революции, два ордена Ленина, орден Трудового Красного Знамени, орден «За заслуги перед Отечеством» III степени. Федору Ивановичу были присвоены звания Героя социалистического труда, Лауреата Государственной премии СССР, Заслуженного деятеля науки РФ.

Федор Иванович Комаров был признанным авторитетом, носил высокое звание Врача.

Вечная ему память и благодарность от учеников, сотрудников, пациентов.

Насонова С. Н.¹, Жиров И. В.^{1,2}, Магомедов М. М.¹,
Саидова М. А.¹, Осмоловская Ю. Ф.¹, Терещенко С. Н.^{1,2}

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

² ФГБОУ ДПО «Российская Медицинская академия
непрерывного профессионального образования» Минздрава РФ, Москва, Россия

Опыт применения тафамидиса у пациентки с транстиретиновым амилоидозом

Транстиретиновый амилоидоз (ATTR) – грозное и тяжелое генетическое заболевание, характеризующееся поражением органов и систем патологическим белком транстиретином, который вырабатывается печенью. Клинические проявления этого заболевания разнообразны: от поражения нервной системы до сердечно-сосудистой системы. Прогноз при ATTR-амилоидозе остается неблагоприятным. По причине отсутствия патогномоничных симптомов существуют трудности в диагностике заболевания, протекающего под маской других состояний. На сегодняшний день существуют препараты, являющиеся патогенетическими в лечении ATTR-амилоидоза. Нами представлен клинический случай течения ATTR-амилоидоза с преимущественным поражением сердца, осложнившегося развитием хронической сердечной недостаточности III функционального класса на фоне терапии тафамидисом.

Ключевые слова	Транстиретиновый амилоидоз; хроническая сердечная недостаточность; тафамидис
Для цитирования	Nasonova S. N., Zhirov I. V., Magomedov M. M., Saidova M. A., Osmolovskaya Yu. F., Tereschenko S. N. Experience with tafamidis in a patient with transthyretin amyloidosis. <i>Kardiologiya</i> . 2020;60(3):155–160. [Russian: Насонова С. Н., Жиров И. В., Магомедов М. М., Саидова М. А., Осмоловская Ю. Ф., Терещенко С. Н. Опыт применения тафамидиса у пациентки с транстиретиновым амилоидозом. <i>Кардиология</i> . 2020;60(3):155–160.]
Автор для переписки	Насонова Светлана Николаевна. E-mail: dr.nasonova@mail.ru

Транстиретиновый амилоидоз (ATTR-амилоидоз) – грозное и тяжелое генетическое заболевание, характеризующееся поражением органов и систем патологическим белком транстиретином (TTR), который главным образом (более 95%) вырабатывается печенью. Клинические проявления настоящего заболевания могут быть очень обширными: при поражении нервной системы – от наличия парестезий в конечностях вплоть до тяжелого поражения нервной системы, а при поражении сердечно-сосудистой системы – от нарушений ритма и проводимости до развития кардиомиопатии и тяжелой СН [1]. Все варианты ATTR-амилоидоза наследуются примерно с одинаковой частотой как у мужчин, так и у женщин. Однако по неизвестным причинам заболевание у мужчин манифестирует в более молодом возрасте, чем у женщин. Также у мужчин чаще, чем у женщин, встречается ATTR-амилоидоз сердца [1–3]. Время дебюта клинической симптоматики варьируется в широких пределах от 20 лет и выше, например, средний возраст появления транстиретинового амилоидоза Val30Met в Японии и Португалии составляет 32 года, а в Швеции 56 лет. Причина такого возрастного промежутка в настоящее время неизвестна [4].

Из-за отсутствия патогномоничных симптомов и трудности диагностики заболевания, протекающего под маской других состояний, нам представляется интересным предоставить описание клинического случая длительного наблюдения пациентки с ATTR-амилоидозом

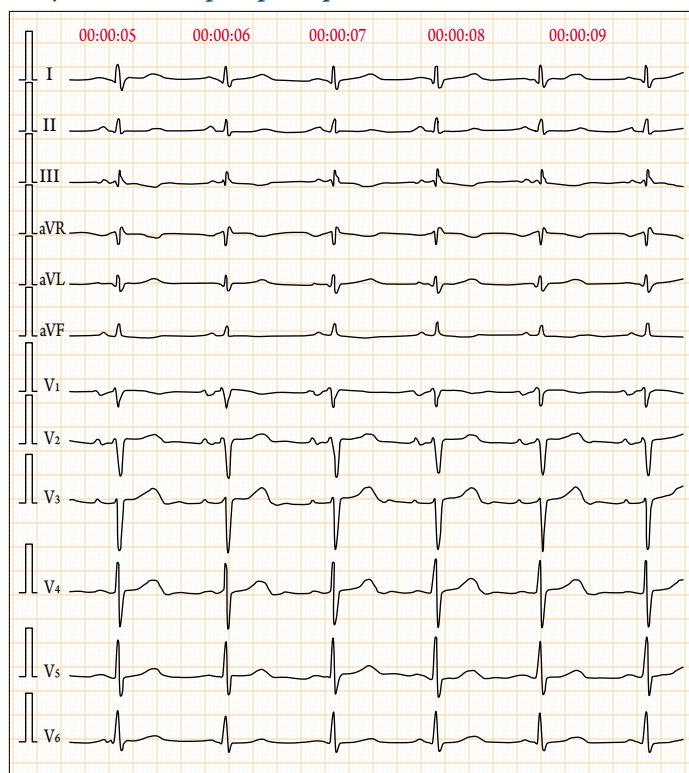
с преимущественным поражением сердца, почек, периферической и вегетативной нервной системы.

Клинический случай

Пациентка Х., 65 лет, впервые поступила в отдел заболеваний миокарда и СН ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ с жалобами на одышку при минимальной физической нагрузке (ходьба до 50 метров), в горизонтальном положении, на увеличение массы тела, объема живота, периодически возникающие отеки нижних конечностей, общую слабость и быструю утомляемость.

Из анамнеза известно, что с 40 лет отмечает парестезии обеих кистей. В 2013 г. выявлен синдром карпального канала, по поводу чего в апреле 2014 г. проведена микрохирургическая декомпрессия срединного нерва. Со слов пациентки с 2013 г. на ЭКГ выявлялись изменения, однако данные ЭКГ не сохранились. В марте 2016 г. впервые отметила появление массивных симметричных отеков голеней, которые сохранялись в течение двух недель. Никакой терапии не получала. В дальнейшем обратилась к терапевту, назначался фуросемид с хорошим эффектом, отеки регрессировали. Тогда же впервые была выполнена ЭхоКГ, при которой выявлена дилатация левого и правого предсердий, недостаточность митрального клапана тяжелой степени, данные патологические изменения были расценены как ревматический митральный порок. Была направлена на консультацию к кардиохирургу в ФГБНУ РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского. После повторной

Рисунок 1. Электрокардиограмма



ЭхоКГ высказано предположение о наличии рестриктивной кардиомиопатии, показаний к реконструктивной хирургии на момент обращения не было. Рекомендовано проведение магнитно-резонансной томографии сердца: выявленные изменения соответствовали рестриктивному типу поражения миокарда. С целью уточнения диагноза в сентябре 2016 г. пациентка обследовалась в Израиле, где после проведения биопсии костного мозга диагноз AL-амилоидоза был исключен. После возвращения из Израиля стали нарастать явления декомпенсации ХСН, что и явилось причиной госпитализации в ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ в октябре 2016 г.

Анамнез жизни: росла и развивалась соответственно возрасту, аллергические реакции отрицает, наследственность – у матери и брата синдром кубитального канала, вредные привычки отрицает. Перенесенные оперативные вмешательства: холецистэктомия (2006 г.), двусторонняя резекция яичников (2002 г.).

При поступлении состояние пациентки средней тяжести. Кожные покровы обычной окраски. Набухшие вены шеи. Лежит с приподнятым изголовьем. Отеки нижних конечностей до уровня колена. Перкуторный звук над легочными полями ясный легочный, дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца приглушены, ЧСС 62 уд/мин, акцент II тона над легочной артерией, систолический шум в точках аускультации митрального и трикуспидального клапанов. Артериальное давление на правой и левой руках 110/70 мм рт. ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный во всех отделах. Печень высту-

пает на 3 см из-под реберной дуги, при пальпации гладкая, безболезненная.

Из данных лабораторных исследований обращает на себя внимание гипопроотеинемия 56 г/л, уровень мозгового натрийуретического пептида (BNP) 87,5 пг/мл.

Проведен ряд инструментальных исследований. ЭКГ в 12 отведениях: ритм синусовый, ЧСС 67 уд/мин. Конфигурация QRS V_{2-3} требует уточнения в плане исключения рубцового поражения миокарда. Признаки изменения миокарда диффузного характера. Особенности внутрижелудочковой проводимости (рис. 1).

Холтеровское мониторирование ЭКГ: ритм синусовый с ЧСС 98–65–50 уд/мин, желудочковых экстрасистол (ЖЭС) 30 одиночных, бигеминия 1. Наджелудочковых экстрасистол (НЖЭС) 216 одиночных, 12 парных, пробежек 2 (максимально из 26 комплексов с ЧСС 124 уд/мин).

Рисунок 2. Рентгенография органов грудной клетки пациентки Х.

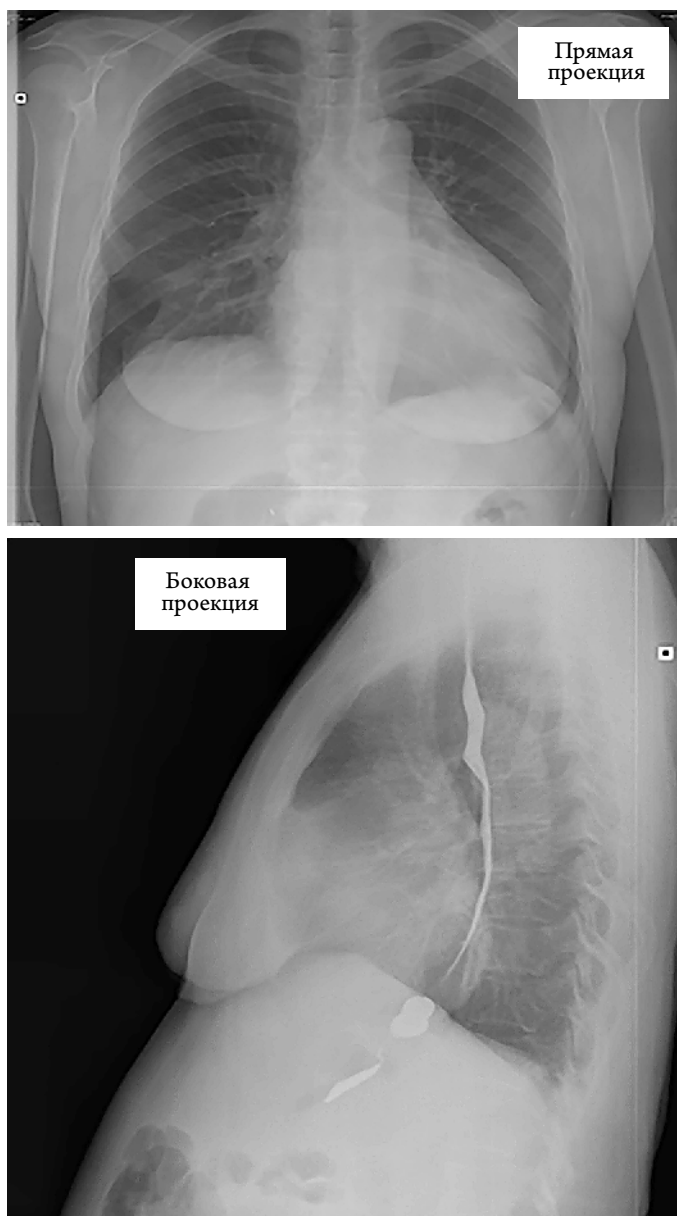


Таблица 1. Данные эхокардиографических исследований

Показатель	2016 г., октябрь	2018 г., август	2019 г., январь	Норма
Аорта (см)	2,9	2,9	2,9	2,0–3,7
ЛП (см)	4,5	4,6	4,4	2,7–3,8
Объем ЛП (мл)	100	85	76	<52
Индекс объема ЛП (мл/м ²)	53,2	47	42	<34
КДР ЛЖ/КДО ЛЖ (см/мл)	4,5/96	4,4/76	4,6/100	<106
КСР ЛЖ/КСО ЛЖ (см/мл)	3,8/58	3,8/53	3,8/57	<42
Индекс КДО ЛЖ (мл/м ²)	53,2	42	59	<61
Индекс КСО ЛЖ (мл/м ²)	31	29	31	<24
ФВ ЛЖ (%)	42	30	37	Женщины >54
ТМЖП (см)	1,5–1,6	1,6	1,3–1,4	0,6–1,0
ТЗСЛЖ (см)	1,5–1,6	1,8–1,9	1,6–1,7	0,6–1,0
Площадь ПП (см ²)	20	24	22	<18
Правый желудочек (см)	3,1	3,6	3,5	≤2,9
Нижняя полая вена (см)	2,6/2,0, коллабирует <50%	3,0/2,5, коллабирует <50%	2,6/2,3, коллабирует <50%	2,1/<1,0, коллабирует >50%
СДЛА (мм рт. ст.)	35–40	25 (недооценка из-за ТР 4 ст.)	25 (недооценка из-за ТР 4 ст.)	<30
Недостаточность МК (ст.)	1–2	2	1–2	0–1
Недостаточность ТК (ст.)	2–3 (PISA 0,6 см)	4 (PISA 0,8 см)	3<4 (PISA 0,75 см)	1
Показатели диастолической функции ЛЖ по ТМД (см/с):				
• Em l	4	4	5	>10
• Em s	4	3	4	>7
• E/Em	20	21	20	<8–10
Показатели деформации миокарда ЛЖ по СТЭ (%), GLS	–8,1	–7,3	–8,3	<–20

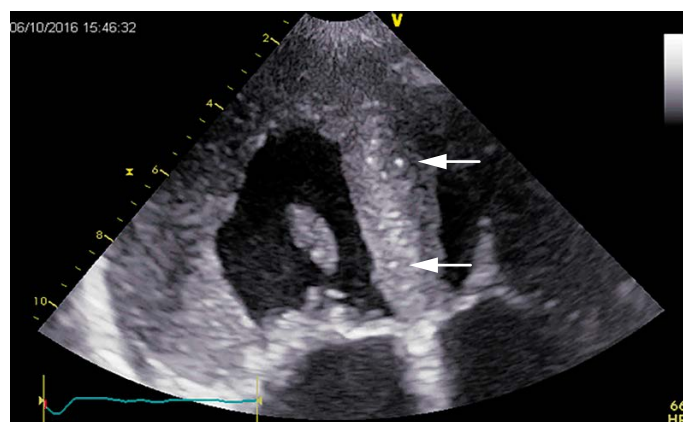
ЛП – левое предсердие, КДР ЛЖ – конечно-диастолический размер левого желудочка, КСР ЛЖ – конечно-систолический размер левого желудочка, КДО ЛЖ – конечно-диастолический объем левого желудочка, КСО ЛЖ – конечно-систолический объем левого желудочка, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки, ТЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка, ПП – правое предсердие, СДЛА – систолическое давление в легочной артерии, МК – митральный клапан, ТК – трикуспидальный клапан, ТР – трикуспидальная регургитация, ТМД – тканевая миокардиальная доплерография, GLS – показатель глобальной продольной деформации.

Данные рентгенографии органов грудной клетки представлены на рисунке 2. Выявлены признаки артериальной легочной гипертензии (коэффициент Мура – 43%, Люпи – 31%). Признаков венозного застоя нет. Кардиоторакальный индекс 55%. Следовое количество выпота в синусах слева.

Выполнено ЭхоКГ исследование (табл. 1), по данным которого выявлена дилатация обоих предсердий, значительное утолщение стенок ЛЖ, незначительное – свободной стенки ПЖ. Уменьшены размеры и объемы полости ЛЖ, сократимость его диффузно умеренно снижена. Выраженное нарушение диастолической функции ЛЖ по рестриктивному типу с повышением давления наполнения 3 ст. Утолщение створок митрального и трикуспидального клапанов с регургитацией 2 ст.

Заключение: картина соответствует болезни накопления – амилоидозу сердца (с выявлением глыбок амилоида в области межжелудочковой перегородки, задней стенки ЛЖ, передней стенки ПЖ, первичной части межпредсердной перегородки – по результатам трехмерной ЭхоКГ (3D-ЭхоКГ) (рис. 3).

Рисунок 3. Трехмерная эхокардиография (3D-ЭхоКГ) больной Х.



Апикальное четырехкамерное сечение. На фоне выраженного утолщения стенок левого желудочка стрелками указаны мелкие гиперэхогенные включения в межжелудочковую перегородку – глыбки амилоида (указаны стрелками).

Кроме того, согласно современным рекомендациям по ЭхоКГ [5] при подозрении на амилоидоз сердца в качестве одного из дифференциально-диагностических методов предлагается использование технологии спекл тре-

кинг ЭхоКГ (СТЭ, Speckle Tracking Imaging) с оценкой деформации миокарда. По результатам выполненного исследования была выявлена типичная для амилоидоза сердца картина: выраженное снижение деформации базальных и средних сегментов с сохранением деформационных свойств миокарда апикальных сегментов ЛЖ (рис. 4). Показатель глобальной продольной деформации (GLS) был значительно снижен и составил $-8,1\%$ ($N < -20\%$).

С учетом наличия признаков декомпенсации ХСН преимущественно по большому кругу кровообращения была начата активная мочегонная терапия (фуросемид 40–60 мг внутривенно, эплеренон 50 мг/сут). На фоне проводимой терапии удалось достичь компенсации состояния: регрессировали отеки нижних конечностей, нормализовались размеры печени, пульсация вен шеи не отмечалась.

После компенсации состояния с целью уточнения диагноза принято решение о проведении эндомикардиальной биопсии миокарда. При исследовании биопсийного материала (окраска конго красным) выявлены отложения амилоидных масс в строме миокарда.

По данным ультразвукового исследования внутренних органов признаков отложения амилоида в почках выявлено не было.

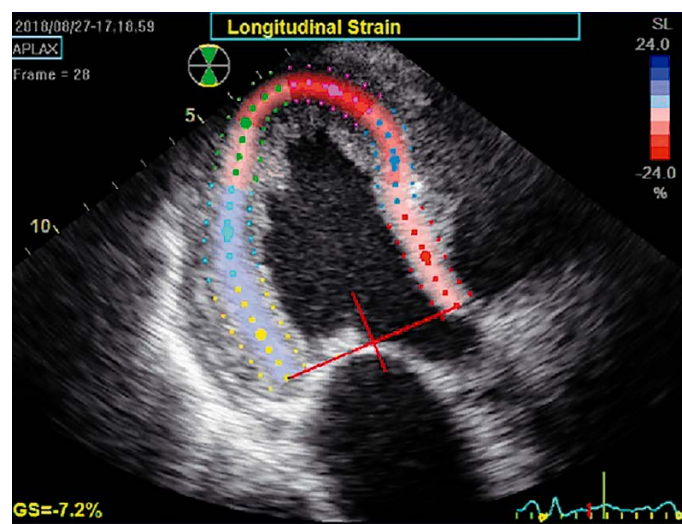
Таким образом, были диагностированы рестриктивная кардиомиопатия, амилоидоз сердца, ХСН IIА стадии, ФК III.

Больная выписана на терапии эплереноном 25 мг/сут, торасемидом 20 мг/сут. с рекомендацией обращения в клинику нефрологии, внутренних и профессиональных заболеваний им. Тареева Е. М. с целью типирования амилоидоза. Была выполнена сцинтиграфия миокарда (однофотонная эмиссионная компьютерная томография), по данным которой специфических изменений, характерных для АТТР-амилоидоза, не выявлено. Проведено прямое секвенирование всей кодирующей последовательности областей экзон-интронных соединений гена TTR. В результате анализа в экзоне 3 гена TTR выявлен патогенный вариант. По результатам исследования выставлен диагноз АТТР-амилоидоз. Таким образом, у пациентки был диагностирован транстиретиновый амилоидоз (АТТР) с преимущественным поражением сердца, почек, периферической нервной системы (синдром запястного канала с обеих сторон, синдром кубитального канала с обеих сторон, синдром тарзального канала, синдром дистальной полинейропатии), вегетативной нервной системы, печени. Хроническая СН, ФК III.

На основании проведенной верификации патологического белка-предшественника в июле 2017 г. назначен препарат для патогенетической терапии – тафамидис 80 мг.

Несмотря на терапию диуретиками, тафамидисом, в июле 2018 г. больная стала отмечать нарастание одышки,

Рисунок 4. Технология спекл трекинг эхокардиографии (СТЭ): трехкамерное апикальное сечение



Типичная для амилоидоза сердца картина у больной X. Выраженное снижение деформации базальных и средних сегментов левого желудочка (бледно-голубой и розовый цвета) с сохраненной деформацией верхушечных сегментов (красный цвет).

появилась пастозность стоп, увеличились размеры живота и вес. В связи с чем в августе 2018 г. пациентка повторно поступала в ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ с явлениями декомпенсации СН преимущественно по большому кругу кровообращения, потребовавшими интенсификации диуретической терапии. Степень декомпенсации ХСН была тяжелее по сравнению тяжестью ХСН в октябре 2016 г. Наблюдался выраженный отечный синдром — отеки стоп, голеней, бедер, асцит, жидкость в полости перикарда.

По данным лабораторных исследований отмечено повышение уровня общего билирубина до 25,3 мкмоль/л, что связано с венозным застоем в печени. Уровень BNP составил 130,3 пг/мл (табл. 1).

По данным рентгенографии органов грудной клетки признаков венозного застоя не определялось, жидкости в плевральных полостях не выявлено. По данным ЭКГ сохранялся синусовый ритм с ЧСС 60 уд/мин, динамики по сравнению с ЭКГ от 2016 г. не выявлено. Результаты Холтеровского мониторирования ЭКГ без отрицательной динамики: ритм синусовый, средняя ЧСС 67 уд/мин., максимальная ЧСС 86 уд/мин, минимальная ЧСС 54 уд/мин, динамики сегмента ST нет. Одиночных ЖЭС 396, парных ЖЭС 1. Одиночных НЖЭС 144, парных НЖЭС 4, пробежек наджелудочковой тахикардии 1 из 4 комплексов, ЧСС во время наджелудочковой тахикардии 117 уд/мин.

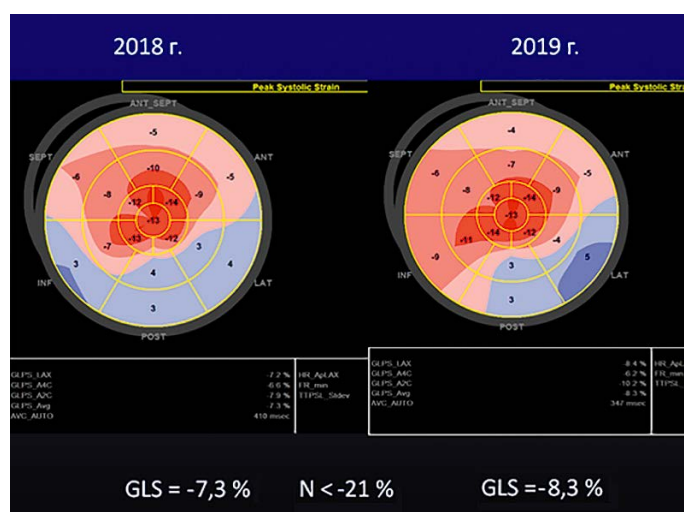
По данным ЭхоКГ выявлено выраженное утолщение стенок и папиллярных мышц ЛЖ, незначительное утолщение миокарда свободной стенки ПЖ. Нарушена диастолическая функция ПЖ и ЛЖ по рестриктивному типу с повышением давления наполнения 3-й степени. По-

Рисунок 5. Эхокардиограммы в двумерном режиме больной Х.: апикальное четырехкамерное сечение



Отмечается небольшое уменьшение толщин стенок ЛЖ в динамике на фоне лечения.

Рисунок 6. Технология спекл трекинг эхокардиографии (СТЭ) представлена в виде «бычьего глаза»



Типичная для амилоидоза сердца картина у больной Х.: выраженное снижение деформации базальных и средних сегментов левого желудочка (бледно-голубой и розовый цвета) с сохраненной деформацией верхушечных сегментов (красный цвет). Отмечается улучшение деформации левого желудочка в динамике на фоне лечения в виде расширения зоны, обозначенной красным и темно-розовым цветом.

лость ЛЖ уменьшена в объеме, выраженное диффузное снижение его сократимости. Отмечалась дилатация обоих предсердий. Обращало на себя внимание утолщение створок митрального клапана с регургитацией 2 ст., а также утолщение и ригидность створок трикуспидального клапана с сепарацией их в систолу и развитием регургитации 4 ст. Выявлены качественные признаки легочной гипертензии (измерение затруднено из-за тяжелой трикуспидальной регургитации). Нижняя полая вена дилатирована, коллабирование ее на вдохе значительно снижено – признаки высокого центрального венозного давления. Незначительное количество свободной жидкости в полости перикарда. По сравнению с ЭхоКГ от 06.10.2016 г. отмечалась отрицательная динамика: более выраженное утолщение миокарда всех стенок ЛЖ, створок атриовентрикулярных клапанов, преимущественно трикуспидального, с развитием тяжелой трику-

спидальной регургитации (4-й ст.). По данным СТЭ, показатель GLS снизился до $-7,3\%$ (по сравнению с $-8,1\%$). Данные представлены в таблице 1.

Наблюдалась декомпенсация по большому кругу кровообращения в виде выраженного асцита.

За время госпитализации на фоне активной мочегонной терапии отмечалось улучшение состояния пациентки и уменьшение отека конечностей (регрессировали отеки нижних конечностей, значительно уменьшилось количество жидкости в брюшной полости), однако полной компенсации ХСН достичь не удалось из-за склонности больной к гипотонии и наличия тяжелой степени трикуспидальной недостаточности. Пациентка выписана на терапии торасемидом 20 мг/сут, эплереноном 50 мг/сут. Несмотря на снижение ФВ ЛЖ и явления ХСН, иАПФ/антагонисты рецепторов к АП/ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибиторы и β -АБ не назначались с учетом генеза заболевания, малого ударного объема, склонности к гипотонии.

Амбулаторно с целью динамического наблюдения было выполнено контрольное ЭхоКГ исследование (31.01.2019 г.), по данным которого на фоне назначенной терапии отмечалась положительная динамика (рис. 5): незначительное уменьшение толщин стенок левого и ПЖ, увеличение конечно-диастолического объема ЛЖ и повышение ФВ ЛЖ, уменьшение степени митральной и трикуспидальной регургитации, а также значительное уменьшение количества жидкости в брюшной полости и отсутствие свободной жидкости в полости перикарда (табл. 1). Результаты СТЭ подтверждали улучшение деформационных свойств миокарда ЛЖ по сравнению с предыдущим исследованием ($GLS = -8,3\%$ против $GLS = -7,3\%$) (рис. 6).

Заключение

Представленный клинический пример демонстрирует сложность диагностики и типирования амилоидоза. Диагноз АТГР-амилоидоза у пациентки был верифицирован более чем через 20 лет после появления первых симптомов заболевания. В связи с этим следует подчеркнуть необходимость тщательного сбора анамнеза, в том числе семейного; проведение как рутинных инструментальных методов диагностики, таких как ЭКГ, ЭхоКГ, рентгенографии органов грудной клетки, так и высокотехнологичных методов обследования (магнитно-резонансной томографии сердца с контрастированием, сцинтиграфии сердца, генетических исследований, биопсии подкожно-жировой клетчатки, при показаниях – пораженного органа с последующим гистологическим и иммуногистохимическим исследованием). С целью назначения патогенетической терапии необходимо не просто выявление амилоидоза, но и его типирование, поскольку

ку специфическая терапия, начатая в ранние сроки заболевания, позволяет уменьшить степень поражения органов-мишеней [1, 3]. Наличие поражения нервной системы, сердца и почек требует мультидисциплинарного подхода к лечению этой категории пациентов. В нашем клиническом случае была отмечена положительная роль длительного патогенетического лечения, что привело не только к стабилизации, но и к регрессу патологического процесса в сердце.

Стоит отметить, что поражение сердца является предиктором плохого прогноза у пациентов с амилоидозом. К плохим прогностическим факторам относят СН, синкопальные состояния, наличие нарушений ритма, гипертрофию миокарда ЛЖ, снижение ФВ ЛЖ, легочную гипертензию, низкий вольтаж ЭКГ, высокие уровни BNP

[6]. Ряд этих факторов, к сожалению, уже имеет место в клинической картине заболевания нашей пациентки, однако возможность продолжить патогенетическую терапию тафамидисом и данные ЭхоКГ в динамике дают нам надежду на улучшение прогноза нашей больной.

Список сокращений

ATTR – транстиретиновый амилоидоз. BNP – мозговой натрийуретический пептид. ТМД – тканевая миокардиальная доплерография. СТЭ – спекл трекинг ЭхоКГ (Speckle Tracking Imaging).

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 09.09.19

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Witteles RM, Bokhari S, Damy T, Elliott PM, Falk RH, Fine NM et al. Screening for Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy in Everyday Practice. JACC: Heart Failure. 2019;7(8):709–16. DOI: 10.1016/j.jchf.2019.04.010
2. Rapezzi C, Riva L, Quarta CC, Perugini E, Salvi F, Longhi S et al. Gender-related risk of myocardial involvement in systemic amyloidosis. Amyloid. 2008;15(1):40–8. DOI: 10.1080/13506120701815373
3. Rameeva A.S., Rameev V.V., Moiseev S.V., Tao P.P., Kozlovskaya L.V. Amyloid heart disease: pathomorphology, diagnostic approaches and treatment options. Consilium Medicum. 2018;20(12): 15–22. [Russian: Рамеева А. С., Рамеев В. В., Моисеев С. В., Тао П. П., Козловская Л. В. Амилоидная кардиопатия: патоморфология, методы диагностики и лечения. Consilium Medicum. 2018;20(12):15–22]. DOI: 10.26442/20751753.2018.12.000020
4. Roberts JR, Lan ML. Transthyretin-Related Amyloidosis: Practice Essentials, Background, Pathophysiology. Medscape. 2018; [Av. at <https://emedicine.medscape.com/article/335301-overview#a2>]
5. Sun JP, Stewart WJ, Yang XS, Donnell RO, Leon AR, Felner JM et al. Differentiation of Hypertrophic Cardiomyopathy and Cardiac Amyloidosis from Other Causes of Ventricular Wall Thickening by Two-Dimensional Strain Imaging Echocardiography. The American Journal of Cardiology. 2009;103(3):411–S. DOI: 10.1016/j.amjcard.2008.09.102
6. Bhogal S, Ladia V, Sitwala P, Cook E, Bajaj K, Ramu V et al. Cardiac Amyloidosis: An Updated Review with Emphasis on Diagnosis and Future Directions. Current Problems in Cardiology. 2018;43(1): 10–34. DOI: 10.1016/j.cpcardiol.2017.04.003



Премия XXIII Российского национального конгресса «Человек и лекарство»

KRKA – лидер в области кардиологии!¹

Телмиста® 24 аскач

телмисартан

таблетки 40 и 80 мг №28 и №84

Телмиста® Н 24 аскач

гидрохлоротиазид/телмисартан

таблетки 12,5/40 и 12,5/80 мг №28 и №84



ХОРОШИЕ НОВОСТИ КАЖДЫЙ ДЕНЬ

- Надежное снижение АД, включая опасные утренние часы²
- Длительный контроль АД в течение 24 часов при однократном приеме²
- Снижение рисков сердечно-сосудистых осложнений³



* 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



А что для Вас значит надежно и бережно заботиться о близких?

- Даже у пожилых пациентов с ФП Ксарелто® снижал риск инсульта и жизнеугрожающих кровотечений в сравнении с варфарином^{1,*}
- Ксарелто® способствовал лучшему сохранению функции почек у пациентов с ФП в сравнении с варфарином^{2,**}
- У пожилых пациентов с ФП Ксарелто® снижал риски как инсульта, так и ИМ/ОКС^{3,#}

ЕЩЁ 1357
ДЕДУШКИНЫХ ШУТОК

КАК ВАЖНО ЭТО СОХРАНИТЬ!

КСАРЕЛТО® Международное непатентованное наименование: ривароксабан. **Лекарственная форма:** таблетки покрытые пленочной оболочкой. 1 таблетка покрытая пленочной оболочкой содержит 15,00 мг или 20,00 мг ривароксабана микронизированного. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** – профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения; – лечение тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии и профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** повышенная чувствительность к ривароксабану или любым вспомогательным веществам, содержащимся в таблетке; клинически значимые активные кровотечения (например, внутричерепное кровоизлияние, желудочно-кишечные кровотечения); повреждение или состояние, связанное с повышенным риском большого кровотечения, например, имеющаяся или недавно перенесенная желудочно-кишечная язва, наличие злокачественных опухолей с высоким риском кровотечения, недавние травмы головного или спинного мозга, операции на головном, спинном мозге или глазах, внутричерепное кровоизлияние, диагностированный или предполагаемый варикоз вен пищевода, артериовенозные мальформации, аневризмы сосудов или патология сосудов головного или спинного мозга; сопутствующая терапия какими-либо другими антикоагулянтами, например, нефракционированным гепарином, низкомолекулярными гепаринами (эноксапарин, далтепарин и др.), производными гепарина (фондапаринукс и др.), пероральными антикоагулянтами (варфарин, аписаксан, дабигатран и др.), кроме случаев перехода с или на ривароксабан или при применении нефракционированного гепарина в дозах, необходимых для обеспечения функционирования центрального венозного или артериального катетера; заболевания печени, протекающие с коагулопатией, которая обуславливает клинически значимый риск кровотечений; беременность и период грудного вскармливания; детский и подростковый возраст до 18 лет (эффективность и безопасность у пациентов данной возрастной группы не установлены); тяжелая степень нарушения функции почек (КлКр <15 мл/мин) (клинические данные о применении ривароксабана у данной категории пациентов отсутствуют); врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция (в связи с наличием в составе лактозы). **С ОСТОРОЖНОСТЬЮ:** При лечении пациентов с повышенным риском кровотечения (в том числе при врожденной или приобретенной склонности к кровотечениям, неконтролируемой тяжелой артериальной гипертензии, язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки в стадии обострения, недавно перенесенной язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки, сосудистой ретинопатии, бронхоэктазах или легочном кровотечении в анамнезе); При лечении пациентов со средней степенью нарушения функции почек (КлКр 30–49 мл/мин), получающих одновременно препараты, повышающие концентрацию ривароксабана в плазме крови; При лечении пациентов с тяжелой степенью нарушения функции почек (КлКр 15–29 мл/мин); У пациентов, получающих одновременно лекарственные препараты, влияющие на гемостаз, например, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), антиагреганты, другие антитромботические средства или селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норэпинефрина (СИОЗСН). Ривароксабан не рекомендуется к применению у пациентов, получающих системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы (например, кетоконазолом) или ингибиторами протеза ВИЧ (например, ритонавиром). Пациенты с тяжелой степенью нарушения функции почек (КлКр 15–29 мл/мин), повышенным риском кровотечения и пациенты, получающие сопутствующее системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы или ингибиторами протеза ВИЧ, после начала лечения должны находиться под пристальным контролем для своевременного обнаружения осложнений в форме кровотечений. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ.** Учитывая механизм действия, применение препарата Ксарелто® может сопровождаться повышенным риском скрытого или явного кровотечения из любых органов и тканей, которое может приводить к постгеморрагическому дефициту железа.

ческой анемии. Риск развития кровотечений может увеличиваться у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией и/или при совместном применении с препаратами, влияющими на гемостаз. Признаки, симптомы и степень тяжести (включая возможный летальный исход) варьируются в зависимости от локализации, интенсивности или продолжительности кровотечения и/или анемии. Геморрагические осложнения могут проявляться в виде слабости, бледности, головокружения, головной боли или необъяснимых отеков, одышки или шока, развитие которого нельзя объяснить другими причинами. В некоторых случаях вследствие анемии развивались симптомы ишемии миокарда, такие как боль в груди и стенокардия. Часто отмечаются анемия (включая соответствующие лабораторные параметры), головокружение, головная боль, кровоизлияние в глаз (включая кровоизлияние в конъюнктиву), выраженное снижение артериального давления, гематома, носовое кровотечение, кровоизлияние, кровоизлияние десен, желудочно-кишечное кровотечение (включая ректальное кровотечение), боль в животе, диспепсия, тошнота, запор¹, диарея, рвота⁴, кожный зуд (включая нечастые случаи генерализованного зуда), кожная сыпь, экхимоз, кожные и подкожные кровоизлияния, боль в конечностях¹, кровотечение из урогенитального тракта (включая гематурию и меноррагии⁵), нарушение функции почек (включая повышение концентрации креатинина, повышение концентрации мочевины)⁶, лихорадка⁴, периферические отеки, снижение общей мышечной силы и тонуса (включая слабость, астению), повышение активности «печеночных» трансаминаз, кровоизлияния после проведенных процедур (включая послеоперационную анемию и кровотечение из ран), гематома.

¹ наблюдались преимущественно после больших ортопедических операций на нижних конечностях.

² наблюдались при лечении ВТЭ как очень частые у женщин в возрасте <55 лет.

Регистрационный номер: ЛП-001457. Актуальная версия инструкции от 28.08.2019. **ВЛАДЕЛЕЦ РЕГИСТРАЦИОННО-УДОСТОВЕРЕНИЯ И ПРОИЗВОДИТЕЛЬ:** Байер АГ, Германия. Отпускается по рецепту врача. Подробная информация содержится в инструкции по применению.

1. Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J. et al. Rivaroxaban versus warfarin in non-valvular atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011; 365(10): 883–91. 2. Yao X., Tangir N., Gersh B.J., et al. Renal outcomes in anticoagulated patients with atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol. 2017; 70(21): 2621–32. 3. Mak K.-H. BMJ Open. 2012; 2: e001592.

ФП – фибрилляция предсердий; **ИМ** – инфаркт миокарда; **ОКС** – острый коронарный синдром.

* Результаты представлены для общей популяции исследования ROCKET AF, средний возраст в которой составил 73 года. Согласно результатам субанализа у пациентов с ФП в возрасте 75 лет и старше в исследовании ROCKET AF частота инсульта/СЭ и больших кровотечений была сопоставимой на терапии ривароксабаном и варфарином, при более высокой общей частоте больших и небольших клинически значимых кровотечений на терапии ривароксабаном.** В отношении исходов: снижение рСКФ на ≥30%, удвоение суточного уровня креатинина, острое почечное повреждение, согласно данным наблюдательного исследования. * По данным крупного мета-анализа РКИ у пациентов с различными показателями к применению ОАК терапия ривароксабаном была связана со снижением рисков развития ИМ/ОКС в сравнении с разными препаратами контроля (варфарин, эноксапарин, ацетилсалициловая кислота, глицебол).

Имеются ограничения, указанные в первоисточниках. Полные результаты исследований представлены в первоисточниках.