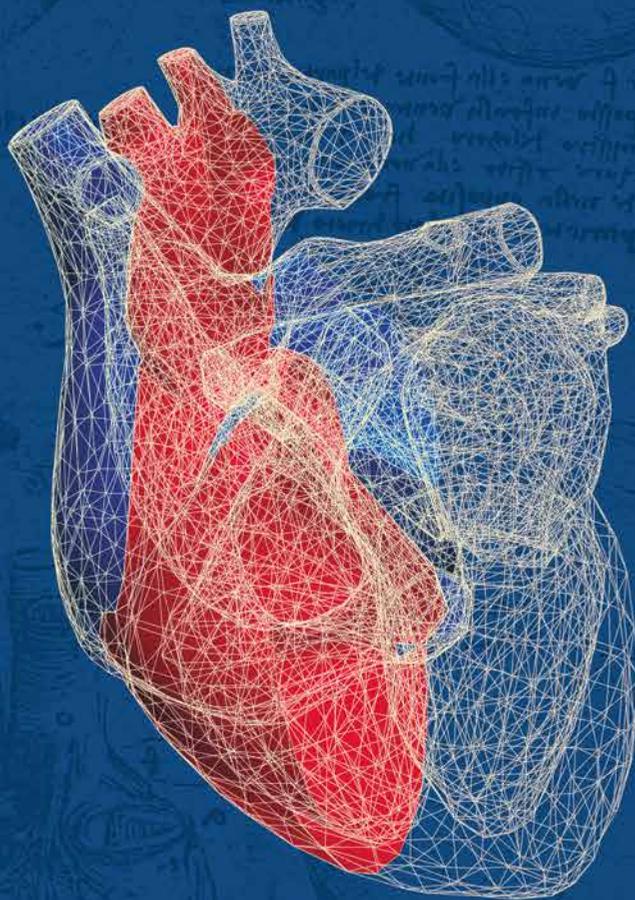


# СЕРДЦЕ

ТОМ 14, №3, 2015

## ЖУРНАЛ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ

Официальный рецензируемый журнал Общероссийской общественной организации «Общество специалистов по сердечной недостаточности» и рабочей группы по сердечной недостаточности Российского кардиологического общества



ISSN 1728-4724 (Print)  
ISSN 2311-7222 (Online)



## СЕРДЦЕ: ЖУРНАЛ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ

ОФИЦИАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ ОБЩЕРОССИЙСКОЙ ОБЩЕСТВЕННОЙ ОРГАНИЗАЦИИ «ОБЩЕСТВО СПЕЦИАЛИСТОВ ПО СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ» И РАБОЧЕЙ ГРУППЫ ПО СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ РОССИЙСКОГО КАРДИОЛОГИЧЕСКОГО ОБЩЕСТВА. ЖУРНАЛ ПУБЛИКУЕТ ОРИГИНАЛЬНЫЕ РАБОТЫ, ОБЗОРЫ, КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ И РЕКОМЕНДАЦИИ, СВЯЗАННЫЕ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ, А ТАКЖЕ С СОЧЕТАННОЙ ПАТОЛОГИЕЙ.

**Главный редактор:** Беленков Ю. Н., академик РАН, профессор, д.м.н., Москва

**Заместитель главного редактора:** Мареев В. Ю., профессор, д.м.н., Москва

**Ответственный секретарь:** Арутюнов Г. П., профессор, д.м.н., Москва

**Научный редактор:** Рылова А. К., профессор, д.м.н., Москва

### РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Агеев Ф. Т., профессор, д.м.н. (Москва)	Лопатин Ю. М., профессор, д.м.н. (Волгоград)
Акчурин Р. С., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)	Мартынов А. И., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Анкер Штефан, профессор (Германия)	Моисеев В. С., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Ардасhev А. В., профессор, д.м.н. (Москва)	Недогода С. В., профессор, д.м.н. (Волгоград)
Аронов Д. М., профессор, д.м.н. (Москва)	Оганов Р. Г., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Бойцов С. А., профессор, д.м.н. (Москва)	Орлова Я. А., д.м.н. (Москва)
Васюк Ю. А., профессор, д.м.н. (Москва)	Панченко Е. П., профессор, д.м.н. (Москва)
Галывич А. С., профессор, д.м.н. (Казань)	Перепеч Н. Б., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
Гарганеева А. А., профессор, д.м.н. (Томск)	Руда М. Я., профессор, д.м.н. (Москва)
Гендлин Г. Е., профессор, д.м.н. (Москва)	Сеферович Петар, профессор (Сербия)
Гиляревский С. Р., профессор, д.м.н. (Москва)	Сидоренко Б. А., профессор, д.м.н. (Москва)
Глезер М. Г., профессор, д.м.н. (Москва)	Ситникова М. Ю., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
Голицын С. П., профессор, д.м.н. (Москва)	Скибицкий В. В., профессор, д.м.н. (Краснодар)
Грацианский Н. А., профессор, д.м.н. (Москва)	Сторожаков Г. И., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Гуревич М. А., профессор, д.м.н. (Москва)	Тарловская Е. И., профессор, д.м.н. (Нижний Новгород)
Деев А. Д., к.ф.м.н. (Москва)	Терещенко С. Н., профессор, д.м.н. (Москва)
Довгалеvский П. Я., профессор, д.м.н. (Саратов)	Филиппатос Герасимос, профессор (Греция)
Драпкина О. М., профессор, д.м.н. (Москва)	Фомин И. В., профессор, д.м.н. (Нижний Новгород)
Задюноченко В. С., профессор, д.м.н. (Москва)	Чесникова А. И., профессор, д.м.н. (Ростов-на-Дону)
Карпов Ю. А., профессор, д.м.н. (Москва)	Шляхто Е. В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
Кобалава Ж. Д., профессор, д.м.н. (Москва)	Явелов И. С., д.м.н. (Москва)
Козиолова Н. А., профессор, д.м.н. (Пермь)	
Коротеев А. В., профессор, д.м.н. (Москва)	
Лазебник Л. Б., профессор, д.м.н. (Москва)	

**Издательство:** КлиниМед Консалтинг. Руководитель издательства: Чайковский М. Э.

**Редакция:** E-mail: magazine@ossn.ru. Web: www.ossn.ru

**Распространение:** subscriptions@ossn.ru

Журнал издается с 2002 года.

Специализированное издание для медицинских и фармацевтических работников.

Журнал включен в перечень периодических научных изданий, рекомендованных ВАК РФ для публикации материалов диссертационных работ (с апреля 2008 г.).

ISSN 1728-4724 (Print). ISSN 2311-7222 (Online)

Зарегистрировано в Федеральном агентстве по печати и массовым коммуникациям РФ ПИИ № 77-9824 от 4 сентября 2001 года.

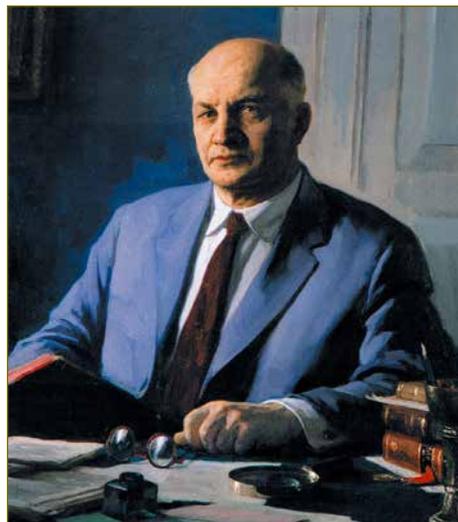
Подписной индекс в каталоге «Газеты. Журналы»  
ОАО «Агентство Роспечать» – 81172.

Мнение ОССН или редакционной коллегии журнала может не совпадать с точкой зрения авторов публикуемых материалов.

Ответственность за содержание рекламы несут рекламодатели.

Периодичность: 6 раз в год. Тираж – 17500 экземпляров.

Вверху: портрет академика А. Л. Мясникова (художник Щербakov Б. В.)



### RUSSIAN HEART JOURNAL

IT IS AN OFFICIAL PEER-REVIEWED JOURNAL OF RUSSIAN HEART FAILURE SOCIETY AND RUSSIAN CARDIOLOGY SOCIETY HEART FAILURE WORKING GROUP. EACH ISSUE CONTAINS ORIGINAL RESEARCH, ACCOMPANYING REVIEWS AND CLINICAL CASES COVERING ALL ASPECTS OF CARDIOVASCULAR DISEASES AND COMORBID CONDITIONS.

**Chief Editor:** Belenkov Yu. N. (Moscow)

**Deputy Editor:** Mareev V. Yu. (Moscow)

**Executive Editor:** Arutyunov G. P. (Moscow)

**Associate Editor:** Rylova A. K. (Moscow)

### EDITORIAL BOARD

Ageev F. T. (Moscow)	Lasebnik L. B. (Moscow)
Akchurin R. S. (Moscow)	Lopatin Yu. M. (Volgograd)
Anker S. (Germany)	Martynov A. I. (Moscow)
Ardashev A. V. (Moscow)	Moiseev V. S. (Moscow)
Aronov D. M. (Moscow)	Nedogoda S. V. (Volgograd)
Boytsov S. A. (Moscow)	Oganov R. G. (Moscow)
Vasyuk Yu. A. (Moscow)	Orlova Ia. A. (Moscow)
Galyavich A. S. (Kazan)	Panchenko E. P. (Moscow)
Garganeeva A. A. (Toms)	Perepech N. B. (S-Petersburg)
Gendlin G. E. (Moscow)	Ruda M. Ya. (Moscow)
Gilyarevsky S. R. (Moscow)	Seferovich P. (Serbia)
Glezer M. G. (Moscow)	Sidorenko B. A. (Moscow)
Golitsyn S. P. (Moscow)	Sytnikova M. S. (S-Petersburg)
Gratsiansky N. A. (Moscow)	Skibitskii V. V. (Krasnodar)
Gurevich M. A. (Moscow)	Storozhakov G. I. (Moscow)
Deev A. D. (Moscow)	Tarlovskaya E. I. (N-Novgorod)
Dovgalevsky P. Ya. (Saratov)	Tereshchenko S. N. (Moscow)
Drapkina O. M. (Moscow)	Filippatos G. (Greece)
Zadionchenko V. S. (Moscow)	Fomin I. V. (N-Novgorod)
Karpov Yu. A. (Moscow)	Chesnikova A. I. (Rostov-na-Donu)
Kobalava Zh. D. (Moscow)	Shlyakhto E. V. (S-Petersburg)
Kozioleva N. A. (Perm)	Yavelov I. S. (Moscow)
Koroteev A. V. (Moscow)	

**Publishing House:** ClinMed Consulting.

**Managing Editor:** Chaikovskiy M. E.

**Contact information:** E-mail: magazine@ossn.ru. Web: www.ossn.ru

**Subscription:** subscriptions@ossn.ru

The Journal was published from the 2002.

ISSN 1728-4724 (Print). ISSN 2311-7222 (Online)

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

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

Published 6 time per year. Turnover – 17500.

On this page: Portrait of academician A. L. Myasnikov (artist Scherbakov B. V.)

## СОДЕРЖАНИЕ

### ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА

Показатели ЭхоКГ при различном сердечно-лодыжечном сосудистом индексе у больных ИБС

Сумин А. Н., Осокина А. В., Шчеглова А. В.,  
Веркошанская Э. М., Барбараш О. Л.

123

Субклинические предикторы внезапной сердечной смерти, острого коронарного синдрома и ишемической болезни сердца

Лазуткина А. Ю., Горбунов В. В.

131

Роль галектина-3 в оценке клинической тяжести пациентов с инфарктом миокарда и подъемом сегмента ST

Федорова Н. В., Кашталап В. В.,  
Хрячкова О. Н., Барбараш О. Л.

139

Оценка эффективности медикаментозного и хирургического методов лечения больных ИБС с выраженной левожелудочковой дисфункцией

Чернявский А. М., Ефремова О. С.,  
Рузматов Т. М., Эфендиев В. У.

145

Особенности действия пероральных антикоагулянтов

Гельцер И. В., Смирнова О. А., Матвиенко О. Ю.,  
Кобильанская В. А., Головина О. Г., Папаян Л. П.

154

Об изменившихся чувствительности и специфичности инструментальных методов исследования у пациентов с ишемической болезнью сердца в условиях современной фармакотерапии

Цоколов А. В., Вертёлкин А. В.,  
Стариков В. Н., Фисун А. Я., Патлай И. И.

158

### АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ

Гипертрофическая кардиомиопатия и артериальная гипертензия: возможно ли сочетание?

Крылова Н. С., Хашиева Ф. М., Демкина А. Е.,  
Ковалевская Е. А., Потешкина Н. Г.

164

### ПОРОКИ СЕРДЦА

Стресс-эхокардиография при пороках аортального клапана. Современное состояние вопроса

Рябова Т. Р., Соколов А. А., Рябов В. В.

170

### СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

Отрыв папиллярной мышцы – осложнение раннего периода острого инфаркта миокарда правого желудочка

Трошина А. А., Крылова Н. С., Рунова Е. А.,  
Потешкина Н. Г., Варясин В. В., Артюхина Л. Ю.,  
Подкорытова О. Л., Самсонова И. В.

180

## CONTENTS

### ISCHEMIC HEART DISEASE

EchoCG data in IHD patients with different cardio-ankle vascular indexes

Sumin A. N., Osokina A. V., Shcheglova A. V.,  
Verkoshanskaya E. M., Barbarash O. L.

123

Subclinical predictors of sudden cardiac death, acute coronary syndrome, and ischemic heart disease

Lazutkina A. Yu., Gorbunov V. V.

131

Role of galectin-3 in evaluation of clinical severity of ST-elevation myocardial infarction

Fedorova N. V., Kashtalap V. V.,  
Khryachkova O. N., Barbarash O. L.

139

Evaluating the efficacy of drug and surgery methods in treatment of IHD patients with pronounced left ventricular dysfunction

Chernyavsky A. M., Efremova O. S.,  
Ruzmatov T. M., Efendiev V. U.

145

Features of oral anticoagulant effects

Geltser I. V., Smirnova O. A., Matvienko O. Yu.,  
Kobilyanskaya V. A., Golovina O. G., Papayan L. P.

154

On changed sensitivity and specificity of instrumental examination methods in patients with ischemic heart disease in the setting of current pharmacotherapy

Tsokolov A. V., Vertiolkin A. V.,  
Starikov V. N., Fisun A. Ya., Patlay I. I.

158

### ARTERIAL HYPERTENSION

Hypertrophic cardiomyopathy and arterial hypertension: Is a combination possible?

Krylova N. S., Khashieva F. M., Demkina A. E.,  
Kovalevskaya E. A., Poteshkina N. G.

164

### HEART DEFECTS

Stress echocardiography in aortic valve defects. State of the art

Ryabova T. R., Sokolov A. A., Ryabov V. V.

170

### CASE REPORT

Papillary muscle rupture: a complication of early right ventricular myocardial infarction

Troshina A. A., Krylova N. S., Runova E. A.,  
Poteshkina N. G., Varyasin V. V., Artyukhina L. Yu.,  
Podkorytova O. L., Samsonova I. V.

180

Сумин А. Н., Осокина А. В., Щеглова А. В., Веркошанская Э. М., Барбараш О. Л.  
ФГБУ «НИИ КПССЗ» СО РАМН, 650002, Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6

## Показатели ЭхоКГ при различном сердечно-лодыжечном сосудистом индексе у больных ИБС

УДК 616.127-005.4-073.9

**Ключевые слова:** жесткость сосудов, ИБС, сердечно-лодыжечный сосудистый индекс, ЭхоКГ

*Ссылка для цитирования:* Сумин А. Н., Осокина А. В., Щеглова А. В. и др. Показатели ЭхоКГ при различном сердечно-лодыжечном сосудистом индексе у больных ИБС. Сердце: журнал для практикующих врачей. 2015;14 (3):123–130

### РЕЗЮМЕ

**Актуальность.** Жесткость артерий является интегральным показателем состояния сосудистой стенки, поэтому данный показатель находит широкое применение в кардиологической практике и считается одним из ФР развития ССЗ. Отмечается взаимосвязь между показателями жесткости артерий и наличием нарушения диастолической функции ЛЖ. **Цель.** Оценить показатели систолической и диастолической функции сердца при различных значениях сердечно-лодыжечного сосудистого индекса (СЛСИ) у больных ИБС. **Материалы и методы.** В исследование включены 744 пациента со стабильными формами ИБС, готовящихся к плановой хирургической реваскуляризации миокарда. Критерии исключения: состояние после ОКС менее месяца, ритм фибрилляции предсердий, лодыжечно-плечевой индекс <0,9. Анализируемая выборка составила 374 человека (50,3%). Пациентам проводилась объемная сфигмография на аппарате VaSera-1000 (Fukuda Denschi, Япония). В зависимости от значений СЛСИ выделены три группы: I группа (n=141) – пациенты с нормальным СЛСИ (<8,0), II группа (n=129) – пациенты с промежуточным СЛСИ ( $\geq 8$  и  $\leq 9,0$ ), III группа (n=104) – пациенты с патологическим СЛСИ (>9,0). Группы сопоставлены по клинико-anamnestическим и лабораторным показателям, результатам ЭхоКГ, цветного дуплексного сканирования брахиоцефальных артерий (БЦА) и артерий нижних конечностей, КАГ. **Результаты.** Группы различались по возрасту (p=0,000), наличию АГ (p=0,002), ее продолжительности (p=0,017), факту курения (p=0,002) и СД 2 типа (p=0,029). У пациентов III и II групп достоверно чаще визуализировались стенозы БЦА при сравнении с I группой. Наибольший процент данных стенозов встречался в группе III, значимые различия получены при сопоставлении I со II и II с III группой. Двухсосудистое поражение коронарных артерий чаще встречалось у больных ИБС с нормальными и пограничными значениями СЛСИ и реже – при патологическом СЛСИ. При корреляционном анализе отмечалась значимая взаимосвязь СЛСИ с размерами левого предсердия и индексом массы миокарда ЛЖ. **Заключение.** У больных со стабильной ИБС нормальные значения СЛСИ отмечены в 37,7% случаев, пограничные – в 34,5%, патологические – в 27,8%. Больные с патологическим СЛСИ были старше, у них чаще выявляли АГ, СД и стенозы некоронарных артерий. Наличие патологического СЛСИ ассоциируется с увеличением размеров левого предсердия, диаметра аорты, индекса массы миокарда и относительной толщины ЛЖ.

Sumin A. N., Osokina A. V., Shcheglova A. V., Verkoshanskaya E. M., Barbarash O. L.  
Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”  
at the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences, Sosnovy Bulvar 6, Kemerovo 65000

### ECHO CG DATA IN IHD PATIENTS WITH DIFFERENT CARDIO-ANKLE VASCULAR INDEXES

**KEYWORDS:** VASCULAR STIFFNESS, CAD, CARDIO-ANKLE VASCULAR INDEX, ECHO CG

*For citation:* Sumin A. N., Osokina A. V., Shcheglova A. V. et al. EchoCG data in ihd patients with different cardio-ankle vascular indexes. Russian Heart Journal. 2015;14 (3):123–130

### SUMMARY

**Background.** Arterial stiffness is an integral index of the arterial wall condition. For this reason, this index has been extensively used in cardiological practice and considered one of RFs for cardiovascular diseases (CVD). Parameters of arterial stiffness have been reported to be related with impaired LV diastolic function. **Aim.** To evaluate parameters of systolic and diastolic heart function in IHD patients with different values of the cardio-ankle vascular index (CAVI). **Materials and methods.** The study included 744 patients with stable IHD forms who were being prepared for elective surgical myocardial revascularization. Exclusion criteria were ACS within less than one month; atrial fibrillation rhythm; and the brachial-ankle index <0.9. The group for analysis consisted of 374 patients (50.3%). Volume sphygmography was performed using the VaSera-1000 instrument (Fukuda Denschi, Japan). Based on CAVI values, patients were divided into three groups: group I (n=141), patients with normal CAVI (<8.0), group II (n=129), patients with intermediate CAVI ( $\geq 8$  and  $\leq 9.0$ ), and group III (n=104), patients with abnormal CAVI (>9.0). The groups were compared by clinico-historical and laboratory data, results of EchoCG, color duplex scanning of brachiocephalic arteries (BCA) and lower limb arteries, and coronary angiography (CAG). **Results.** The groups differed in age (p=0.000), presence of arterial hypertension (AH) (p=0.002), AH duration (p=0.017), smoking status (p=0.002), and type 2 diabetes mellitus (DM) (p=0.029). The rate of BCA stenosis was significantly higher in patients of groups III and II than in group I. The highest percentage of BCA stenosis was observed in group III; group I significantly differed from group II, and group II significantly differed from group III. Two coronary vessels were affected more frequently in IHD patients with normal and intermediate CAVI values and less frequently in patients with abnormal CAVI. Correlation analysis showed significant correlations of CAVI with left atrial dimensions and LV myocardial mass index. **Conclusion.** In patients with stable IHD, normal CAVI values were observed in 37.7% of cases, intermediate in 34.5% of cases,

and abnormal in 27.8% of cases. Patients with abnormal CAVI were older and had higher rates of AH, DM, and stenosis of non-coronary arteries. The presence of abnormal CAVI was associated with increased left atrial dimensions, aortic diameter, myocardial mass index, and LV relative thickness.

**Ж**есткость артерий является интегральным показателем состояния сосудистой стенки, поэтому данный показатель находит широкое применение в кардиологической практике, он считается одним из ФР развития ССЗ [1, 2]. Известно также, что процессы ремоделирования с повышением жесткости структур могут развиваться параллельно и в сосудистой стенке, и в миокарде [3]. Поэтому отмечается взаимосвязь между показателями жесткости артерий и наличием нарушения диастолической функции ЛЖ [4]. Прежде всего это относится к больным АГ [4, 5], реже такую взаимосвязь прослеживают при других нозологических формах [6]. Например, у больных ИБС данные взаимоотношения практически не изучены. Следует отметить, что в последние годы предложены новые маркеры жесткости артерий, в частности, сердечно-лодыжечно-сосудистый индекс (СЛСИ), не зависящий от уровня АД, что делает его более точным и удобным при динамической оценке состояния больных [7]. Соответственно, целью настоящего исследования было оценить показатели систолической и диастолической функции сердца при различных значениях СЛСИ у больных ИБС.

### Материалы и методы

Аналізу были подвергнуты сведения о 744 больных ИБС (597 мужчин и 147 женщин, возраст 57,5 [51; 63] лет), находящихся на обследовании перед плановой операцией коронарного шунтирования (КШ) в клинике НИИ КПССЗ СО РАМН с 20 марта 2011 г. по 20 марта 2012 г. В исследование не вошли 9 (1,2%) пациентов, для которых тактика ведения была пересмотрена в пользу чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) со стентированием из-за высокого риска развития осложнений. В двух случаях (0,2%) пациенты отказались от оперативного вмешательства на сердце. У 536 (72,0%) пациентов для оценки жесткости магистральных сосудов и уровней АД в бассейнах верхних и нижних конечностей применялась методика объемной сфигмографии на аппарате VaSera-1000 (Fukuda Denschi, Япония). Обследование на аппарате VaSera не прошли 198 (26,6%) пациентов. Из них 100 (12,9%) человек были оперированы в ускоренном порядке и не успели пройти обследование. В 98 (12,7%) случаях пациенты перенесли ОКС менее одного месяца назад, что влияет на показатели жесткости сосудов, и они также были исключены из исследования.

В окончательный анализ не вошли пациенты с наличием фибрилляции предсердий на момент исследования (36 человек) и с лодыжечно-плечевым индексом (ЛПИ) <0,9 (126 человек). Таким образом, анализируемая

выборка составила 374 (50,3%) больных. В зависимости от значений СЛСИ были выделены три группы: I группа (n=141) – пациенты с нормальным СЛСИ (<8,0), II группа (n=129) – пациенты с промежуточным СЛСИ (≥8 и ≤9,0), III группа (n=104) – пациенты с патологическим СЛСИ (>9,0). Группы были сопоставлены между собой по клинико-анамнестическим и лабораторным показателям, результатам ЭхоКГ, цветного дуплексного сканирования (ЦДС) брахиоцефальных артерий и артерий нижних конечностей, коронарной ангиографии (КАГ).

Всем пациентам были проведены стандартные предоперационные лабораторные (общий и биохимический анализы крови) и инструментальные исследования (ЭхоКГ, ЦДС БЦА и артерий нижних конечностей). КАГ выполняли с помощью ангиографических установок Innova 3100 (GE, Германия) и Coroscor, оснащенных программой для проведения количественного анализа. Все ангиографические исследования выполняли по методике Сельдингера через феморальный или радиальный артериальный доступ.

ЭхоКГ проводили с помощью эхокардиографа «Sonos 2500» (Hewlett Packard) методом двухмерной ЭхоКГ (М-режим), доплер-ЭхоКГ в импульсном режиме и режиме непрерывной волны, цветным доплеровским сканированием в соответствии с рекомендациями Комитета стандартизации Американского общества кардиологов. Оценивали следующие параметры: размер левого предсердия (ЛП); размер правого предсердия (ПП); размер ПЖ; толщина стенок миокарда ЛЖ, межжелудочковой перегородки (МЖП) и задней стенки ЛЖ (ЗСЛЖ); конечный систолический размер ЛЖ (КСР ЛЖ); конечный диастолический размер ЛЖ (КДР ЛЖ); конечный диастолический объем (КДО), конечный систолический объем (КСО) ЛЖ; ударный объем (УО), ФВ ЛЖ, масса миокарда ЛЖ (ММЛЖ), рассчитанная по формуле R. Devereux, и ее индекс. Индекс относительной толщины стенки ЛЖ вычислялся по формуле:

$$ИОТ = (ТМЖП + ТЗСЛЖ) / КДР ЛЖ$$

Давление в легочной артерии (ДЛА) измерялось методом постоянно-волновой доплерографии.

В оценке диастолической дисфункции ЛЖ использовали скорости трансмитральных диастолических потоков (Е, А) и их отношение, время замедления раннего диастолического наполнения ЛЖ (ВЗЕ); время изоволюметрического расслабления миокарда ЛЖ (ВИР). Дополнительно оценивали скорость распространения потока раннедиастолического наполнения (СРП) и отношение Е/СРП.

Ультразвуковую доплерографию периферических артерий проводили на аппарате «SONOS-2500» (Hewlett

Packard, США) электронным линейным датчиком 2,5 МГц в режиме двухмерной ЭхоКГ. Толщину КИМ измеряли по переднезадней стенке общей сонной артерии с обеих сторон. Утолщением КИМ считали величину  $\leq 0,9$  мм. При наличии стенозов сонных артерий указывались: степень стеноза по диаметру и по площади поражения, протяженность поражения, форма атеромы (локальная, эксцентрическая, циркулярная, подрытая), структура поражения (эхогенность и однородность), характер поверхности (гладкая, с изъязвлением, с распадом), линейные скорости кровотока, индексы периферического сопротивления.

Исследование жесткости периферических артерий с оценкой СЛСИ проводилось с помощью прибора VaSera VS-1000 (Fukuda Denshi, Япония). Данный показатель позволяет оценить жесткость сосудов вне зависимости от уровня растягивающего АД, действующего на стенку артерии в момент регистрации пульсовой волны, отражает истинную жесткость аорты, бедренной и большеберцовой артерий. Расчет индекса осуществлялся автоматически на основе регистрации плетизмограмм 4-х конечностей, ЭКГ, фонокардиограммы, с использованием специального алгоритма для расчетов (формула Bramwell-Hil). Дополнительно оценивали ЛПИ, критерием наличия периферического атеросклероза артерий нижних конечностей считали значения менее 0,9.

Статистическая обработка результатов проводилась с применением пакета прикладных программ Statistica, версия 7,0. Проверка статистической гипотезы о нормальности распределения осуществлялась с использованием критерия Колмогорова–Смирнова. Для оценки и анализа полученных данных применялись стандартные параметры описательной статистики при распределении, отличном от нормального. Данные представлены в виде медианы, нижней и верхней квартилей – Me [LQ; UQ]. Различия между группами оценивали с помощью критерия Краскела–Уоллиса. При анализе различий при попарном сравнении групп использован непараметрический критерий Манна–Уитни с поправкой Бонферрони. Оценка взаимосвязи признаков проводилась с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Ассоциацию возможных факторов с выявлением патологического СЛСИ оценивали в модели логистической регрессии. В многофакторный анализ включали переменные, для которых критерий статистической значимости при однофакторном анализе составлял менее 0,1. Многофакторный анализ выполнялся методом пошагового исключения. Первоначально выделялся признак, наиболее тесно связанный с изучаемым исходом. Включение последующих переменных происходило только в случае, если их добавление к уже отобранным факторам демонстрировало значимость вклада на уровне  $\alpha \leq 0,1$ . Уровень статистической значимости (p) был принят равным 0,05.

**Таблица 1.** Клинико-anamnestические и лабораторные данные пациентов трех групп (1 группа – СЛСИ <8,0; 2 группа – СЛСИ ≥8,0 и ≤9,0; 3 группа – СЛСИ >9,0)

Показатели	Группа I СЛСИ <8,0 (n=141)	Группа II СЛСИ ≥8,0 и ≤9,0 (n=129)	Группа III СЛСИ >9,0 (n=104)	P
Мужчины, n (%)	118 (83,7)	108 (83,7)	76 (73)	0,065
Женщины, n (%)	23 (16,3)	21 (16,3)	28 (27)	0,065
Возраст (лет)	55 (51; 58)**	58 (54; 62)*	64 (58,5; 71)	0,000
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )	28,4 (25,4; 32)	28,5 (25,2; 31)	27,8 (26; 30)	0,351
АГ в анамнезе, n (%)	114 (80,8)*	111 (86)*	100 (96,1)	0,002
Длительность АГ (лет)	5 (2; 11)**	10 (4; 20)	10 (5; 16)	0,017
Длительность курения (лет)	30 (20; 40)	30 (20; 40)	31,5 (25; 40)	0,286
ПИКС, n (%)	11 (7,8)	10 (7,7)	8 (7,7)	0,999
ОНМК в анамнезе, n (%)	6 (4,2)	8 (6,2)	7 (6,7)	0,664
Курение, n (%)	54 (38,3)*	45 (35)*	19 (18,2)	0,002
СД 2 типа, n (%)	14 (9,9)**	23 (17,8)	23 (22,1)	0,029
Гиперлипидемия, n (%)	67 (47,5)	68 (52,7)	50 (48)	0,658
ХС общий (ммоль/л)	4,9 (4,2; 5,9)	4,9 (4,1; 6)	5,05 (4,2; 5,9)	0,812
ЛПНП (ммоль/л)	2,8 (2,2; 3,5)	2,8 (2,2; 3,8)	2,93 (2,2; 3,6)	0,912
ЛПВП (ммоль/л)	0,98 (0,8; 1,19)	0,97 (0,87; 1,14)	0,9 (0,8; 1,13)	0,963
ТГ (ммоль/л)	1,7 (1,2; 2,5)	1,7 (1,3; 2,2)	1,7 (1,2; 2,3)	0,703
Индекс атерогенности	4,1 (2,8; 5,7)	4,2 (3,1; 5,3)	4 (2,9; 5,4)	0,971

\* – p<0,05 по сравнению с группой 2, # – p<0,05 по сравнению с группой 3;

ПИКС – постинфарктный кардиосклероз, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

## Результаты

Сравнительный анализ клинико-anamnestических данных (табл. 1) продемонстрировал наличие значимых различий между анализируемыми группами по возрасту (p=0,000), наличию АГ (p=0,002), ее продолжительности (p=0,017), наличию курения (p=0,002) и СД 2 типа (p=0,029). При межгрупповом сравнении оказалось, что пациенты с наличием патологического СЛСИ были достоверно старше пациентов с нормальным и промежуточными значениями СЛСИ. Кроме того, пациенты второй и третьей групп достоверно чаще страдали АГ и отличались более продолжительным ее течением, чем пациенты с нормальными значениями СЛСИ. Группу пациентов с патологическим значением СЛСИ отличала и наиболь-

шая частота пациентов с наличием СД 2 типа по сравнению с пациентами с нормальным и пограничным значением СЛСИ. Однако курильщики достоверно чаще встречались в группах с нормальным и пограничными значениями изучаемого показателя. Различий между показателями липидного обмена в анализируемых группах не выявлено.

При оценке состояния некоронарных артерий (табл. 2) у пациентов с патологическим и пограничным значениями СЛСИ достоверно чаще визуализировались стенозы БЦА по сравнению с первой группой. Сходная ситуация наблюдалась и в выявлении стенозов в артериях нижних конечностей. Наибольший процент данных стенозов встречался в группе с патологическим значением СЛСИ, значимые различия были получены при сопоставлении

**Таблица 2.** Результаты цветного дуплексного сканирования брахиоцефальных артерий, артерий нижних конечностей и коронарографии исследуемых групп (1 группа – СЛСИ <8,0; 2 группа – СЛСИ ≥8,0 и ≤9,0; 3 группа – СЛСИ >9,0)

Показатели	Группа I СЛСИ <8,0 (n=141)	Группа II СЛСИ ≥8,0 и ≤9,0 (n=129)	Группа III СЛСИ >9,0 (n=104)	P
Комплекс интима-медиа (мм)	1,2 (1; 1,3)	1,2 (1,0; 1,13)	1,2 (1,0; 1,4)	0,429
Наличие стенозов БЦА, n (%)	40 (28,4)**	51 (39,5)	50 (48)	0,006
Наличие стенозов БЦА >50%, n (%)	9 (6,4)	14 (10,8)	13 (12,5)	0,233
Наличие стенозов в артериях нижних конечностей, n (%):	27 (19,1)	16 (12,4)	23 (22,1)	0,130
Наличие стенозов в артериях нижних конечностей >50%, n (%)	7 (4,9)*	1 (0,7)*	9 (8,6)	0,015
Однососудистое поражение, n (%)	32 (22,7)	21 (16,3)	26 (25)	0,228
Двухсосудистое поражение, n (%)	54 (38,3)*	52 (40,3)*	25 (24)	0,038
Трехсосудистое поражение, n (%)	55 (39)	56 (43,4)	53 (51)	0,175
Стенотическое поражение ствола ЛКА > 50%, n (%)	27 (19,1)	30 (23,2)	20 (19,2)	0,652

\* – p<0,05 по сравнению с группой 2, # – p<0,05 по сравнению с группой 3;

БЦА – брахиоцефальные артерии, ЛКА – левая коронарная артерия

Таблица 3. Результаты ЭхоКГ трех групп (1 группа – СЛСИ <8,0; 2 группа – СЛСИ ≥8,0 и ≤9,0; 3 группа – СЛСИ >9,0)

Показатели	Группа I СЛСИ <8,0 (n=141)	Группа II СЛСИ ≥8,0 и ≤9,0 (n=129)	Группа III СЛСИ >9,0 (n=104)	P
ЛП (см)	4,2 (3,9; 4,5) <sup>#</sup>	4,1 (3,8; 4,5) <sup>#</sup>	4,4 (4; 4,6)	0,0005
КСР (см)	3,8 (3,5; 4,7)	3,7 (3,4; 4,4)	3,8 (3,5; 4,6)	0,064
КДР (см)	5,6 (5,3; 6,2)	5,5 (5,1; 5,9)	5,6 (5,3; 6,2)	0,064
КСО (мл)	63 (51; 92)	59 (46; 80) <sup>#</sup>	64 (51,1; 95)	0,044
КДО (мл)	154 (135; 183)	149 (130; 180)	163,5 (135; 199,5)	0,115
МЖП (см)	1,1 (1; 1,2)	1,1 (1; 1,2)	1,1 (1; 1,2)	0,107
ЗСЛЖ (см)	1,1 (1; 1,2)	1,1 (1; 1,2)	1,1 (1; 1,2)	1,0
ПЖ (см)	1,8 (1,8; 1,8)	1,8 (1,8; 1,9)	1,8 (1,8; 1,9)	0,886
ПП (см)	4 (3,7; 4,3)	4,1 (3,9; 4,5)	4,3 (3,9; 4,5)	0,152
Аорта (см)	3,4 (3,1; 3,6) <sup>#</sup>	3,5 (3,3; 3,7)	3,5 (3,4; 3,8)	0,021
ФВ ЛЖ (%)	58 (50; 63) <sup>*</sup>	62 (54; 65) <sup>#</sup>	60 (51,5; 63)	0,021
ДЛА сист. (мм рт. ст.)	19 (12; 25)	15 (12; 27)	15,5 (12; 27)	0,593
E (см/сек)	53 (0,64; 68)	54,5 (8; 67)	48 (0,77; 67)	0,694
A (см/сек)	56 (0,80; 76)	57 (35; 71)	61,5 (0,80; 73)	0,827
E/A	0,82 (0,7; 1,21)	0,90 (0,70; 1,2)	0,77 (0,65; 1,1)	0,066
DT (мс)	190 (144; 222)	202 (170; 230)	198 (170; 235)	0,149
ВИР ЛЖ	100 (85; 111)	98 (81; 112)	102 (80; 114)	0,802
СРП	48 (40; 61)	49 (45; 60)	48 (41; 60)	0,672
ММЛЖ Deveraux (г/м <sup>2</sup> )	302,9 (242; 364)	282,8 (234; 364,7)	312 (255,7; 385,4)	0,230
ИММЛЖ (г/м <sup>2</sup> )	155 (130; 184)	149 (125; 183) <sup>#</sup>	169 (136; 209,7)	0,048
УО	89 (77; 105)	88 (78; 99)	91 (79,5; 107,5)	0,357
ИОТ ЛЖ	0,4 (0,3; 0,4) <sup>**</sup>	0,4 (0,4; 0,5)	0,4 (0,3; 0,5)	0,008
E/СРП	1,35 (1,1; 1,7)	1,2 (1,0; 1,4)	1,25 (1,0; 1,5)	0,125

\* – p<0,05 по сравнению с группой 2, # – p<0,05 по сравнению с группой 3

первой со второй и второй с третьей группами. По данным КАГ различия между группами по наличию трехсосудистого поражения и стенозов ствола левой коронарной артерии отсутствовали. Тем не менее двухсосудистое поражение коронарных артерий чаще встречалось у больных ИБС с нормальными и пограничными значениями СЛСИ и реже – при патологическом СЛСИ (табл. 2).

При оценке показателей ЭхоКГ (табл. 3) выявлено, что размер ЛП в группе с патологическим СЛСИ был достоверно больше, чем во второй и первой группах. Размер аорты (Ao) в третьей группе был достоверно больше по сравнению с первой группой. Оценка сократительной способности миокарда ЛЖ показала, что наибольшее значение ФВ наблюдалось в группе с пограничным СЛСИ в сравнении с группой патологического СЛСИ. Наименьшее значение ФВ ЛЖ наблюдалось в первой группе. Значимое

различие в отношении данного показателя наблюдалось между первой и второй группами. ИММЛЖ был наибольшим в третьей группе. Значимое различие в отношении ИММЛЖ было выявлено между второй и третьей группами. Индекс относительной толщины стенки (ИОТ) ЛЖ оказался наибольшим в группе с пограничным значением СЛСИ, а достоверные различия были выявлены при сравнении первой группы со второй и третьей.

При корреляционном анализе отмечалась умеренная, но статистически значимая взаимосвязь СЛСИ с размерами ЛП и индексом ММЛЖ (табл. 4). При логистическом регрессионном анализе (табл. 5) не отмечено ассоциации показателей ЭхоКГ с наличием патологического СЛСИ. При много-

Таблица 4. Корреляционные связи между наличием патологического СЛСИ (СЛСИ >9) и анамнестическими данными, показателями ЭхоКГ и результатами КАГ

Показатель	r	P
Возраст	0,43	0,0001
Размер ЛП	0,22	0,002
ИММЛЖ	0,19	0,008
Двухсосудистое поражение КА	-0,14	0,48
КСО	0,09	0,063
DT	0,12	0,061

Таблица 5. Факторы, способствующие развитию патологического СЛСИ по данным логистического регрессионного анализа

Показатели	ОШ	95% ДИ	p
<b>Однофакторный анализ</b>			
Возраст	1,15	1,11–1,19	0,0000
Артериальная гипертензия	5,0	1,74–14,33	0,0028
Курение	0,38	0,22–0,67	0,0008
СД 2 типа	1,78	1,0–3,19	0,049
<b>Многофакторный анализ</b>			
Возраст	1,14	1,10–1,19	0,0000
Артериальная гипертензия	3,23	1,06–9,81	0,037

факторном анализе независимая взаимосвязь с этим параметром выявлена только для возраста и наличия АГ.

### Обсуждение

В настоящем исследовании у больных ИБС с патологическим СЛСИ отмечено увеличение размеров ЛП, диаметра аорты, индекса массы миокарда и относительной толщины ЛЖ. Это сочеталось с большим возрастом пациентов этой группы, более высокой частотой АГ и СД, стенозов некоронарных артерий. В то же время не выявлено убедительных отличий показателей систолической и диастолической функции ЛЖ у больных с разными значениями СЛСИ.

Взаимосвязь показателей диастолической функции ЛЖ и жесткости артериальной стенки наиболее изучена у больных гипертонической болезнью [5, 8–10]. У таких пациентов при наличии диастолической дисфункции ЛЖ отмечены более высокие значения СЛСИ, чем у больных с нормальными показателями наполнения ЛЖ ( $9,0 \pm 1,1$  и  $8,5 \pm 1,1$  соответственно,  $p=0,009$ ) [8]. У больных АГ показатели жесткости артериальной стенки коррелировали с различными параметрами диастолической функции ЛЖ, как традиционными [8, 10], так и основанными на показателях тканевого доплера или напряжения стенки миокарда [9, 11]. Высказывается мнение, что оценка жесткости артериальной стенки может помочь в раннем выявлении диастолической дисфункции ЛЖ [10]. Более того, как отмечено у данной категории больных, на фоне медикаментозной терапии улучшение параметров жесткости артерий и диастолической функции ЛЖ идет параллельно [5].

У пациентов с факторами сердечно-сосудистого риска также отмечено, что скорость раннедиастолического движения кольца митрального клапана ( $e'$ ) коррелировала с СЛСИ ( $r=-0,518$ ;  $p<0,001$ ) [12], а на фоне терапии статинами в течение года у больных с дислипидемией отмечено параллельное улучшение показателей эластичности сосудистой стенки и показателей наполнения ЛЖ [11]. Кроме того, взаимосвязь между жесткостью артериальной стенки и диастолической функцией ЛЖ была выявлена как у здоровых лиц [13], так и у женщин в постменопаузе с отсутствием заболеваний сердечно-сосудистой системы [14].

При более выраженной патологии сердечно-сосудистой системы данную взаимосвязь проследить удавалось уже не всегда [6, 15]. Например, у больных, госпитализированных с клиникой острой СН, отмечалась корреляция только между изменением СЛСИ и показателями систолической функции ЛЖ в ходе лечения ( $r=-0,3272$ ;  $p<0,05$ ), но не с показателями его наполнения. Авторы предположили, что СЛСИ может в какой-то степени отражать уровень постнагрузки у больных СН [6].

У больных с сочетанием ИБС и СД жесткость артериальной стенки была выше, чем у больных ИБС без СД и в группе контроля того же возраста. Однако несмотря

на различия в жесткости артерий, при инвазивном обследовании ни конечно-диастолическое давление в ЛЖ, ни константа релаксации  $\tau$  в группах не различались [15]. В настоящем исследовании у больных ИБС также не удалось показать взаимосвязи СЛСИ и показателей диастолической функции ЛЖ. Выявленная нами взаимосвязь признаков гипертрофии ЛЖ и жесткости артериальной стенки согласуется с данными других исследований [16–18]. Например, на обширной выборке пациентов (1146 человек) было показано, что индекс ВАР, включающий оценку скорости пульсовой волны, был ассоциирован с ИММЛЖ и его гипертрофией [18]. У пациентов с АГ жесткость аорты коррелировала с индексом диссинхронии ЛЖ, с ИММЛЖ и отношением  $E/A$  [16]. Но в отличие от таких исследований, где повышенная жесткость артерий и наличие гипертрофии ЛЖ являются независимым предиктором выявления диастолической дисфункции ЛЖ [17], в настоящей работе этого показать не удалось.

Среди факторов, потенциально способных влиять на данную взаимосвязь, можно отметить следующие: способ оценки жесткости артериальной стенки, методы изучения диастолической функции ЛЖ, особенности обследованной выборки больных (наличие распространенного атеросклероза, систолической дисфункции ЛЖ).

С одной стороны, в оценке диастолической функции ЛЖ все чаще применяются показатели тканевой доплерометрии, напряжения стенки миокарда [19, 20], с другой, – традиционные показатели, основанные на оценке трансмитральных потоков, продолжают изучаться, особенно в исследованиях у здоровых лиц и у больных АГ [19, 21]. При оценке взаимосвязи жесткости артериальной стенки и диастолической функции не отмечено каких-либо преимуществ новых методов оценки диастолической дисфункции [9, 20] по сравнению с традиционными [8, 21]. Выраженность корреляционных связей СЛСИ с показателями диастолической функции была сопоставимой как для традиционных параметров диастолической функции (со скоростью раннего трансмитрального потока она составила  $r=-0,50$ , с отношением  $E/A$  –  $r=-0,37$ , с временем замедления раннедиастолического потока –  $r=0,57$ ), так и для более новых параметров (с показателем  $e'$  –  $r=-0,41$ , с показателями напряжения миокарда задней и нижней стенок ЛЖ –  $r=0,61$  и  $r=0,56$  соответственно) [19]. В настоящей работе мы также не ограничивались традиционными параметрами диастолической дисфункции: использовали скорость распространения раннедиастолического потока наполнения ЛЖ, отражающего градиент давления в раннюю диастолу, а также отношение  $E/СРП$ , отражающего давление в полости ЛЖ [22]. Но и эти показатели не выявили отличий в группах с различным уровнем СЛСИ. Конечно, корреляционная зависимость между СЛСИ и размерами ЛП, отмеченная в настоящем исследовании, вполне может быть косвенным

признаком наличия диастолической дисфункции. Однако обычно увеличение размеров ЛП наблюдается параллельно с нарастанием степени диастолической дисфункции, оцениваемой с помощью традиционных параметров (например, отношения  $E/A$  и  $E/e'$ ) [23], чего мы не наблюдали.

При изучении различных методов оценки жесткости артериальной стенки отмечено, что СЛСИ имел более выраженную ассоциацию с диастолической функцией ( $OR=5,1$ ;  $p=0,009$ ), чем амбулаторный индекс жесткости артерий ( $OR=1,4$ ;  $p=0,043$ ) [4]. С другой стороны, несмотря на зависимость скорости пульсовой волны от уровня АД [24], этот показатель и СЛСИ оказались сопоставимыми в выявлении взаимосвязи с наличием диастолической дисфункции у разных категорий больных.

Несомненно, в настоящем исследовании наличие коронарного и некоронарного атеросклероза оказало влияние на взаимосвязь жесткости артерии и наличия диастолической дисфункции. Хотя ранее уже отмечалась связь жесткости артериальной стенки как с распространенностью коронарного атеросклероза, так и с объемом эпикардальной ( $r=0,46$ ;  $p<0,001$ ) и перикардальной ( $r=0,41$ ;  $p<0,001$ ) жировой ткани [25], но нам такой взаимосвязи выявить не удалось. Не исключено, что это обусловлено тем, что из анализа были исключены больные с низкими значениями ЛПИ, поскольку они могут отражаться на значениях СЛСИ [26], но у которых поражение коронарных артерий более выражено [27]. При анализе неселективной выборки больных, в том числе с наличием систолической дисфункции ЛЖ, с возрастанием жесткости артерий отмечалось повышение возраста, САД, позднедиастолической скорости транзитного потока, индекса объема ЛП и снижение ФВ ЛЖ. Однако отсутствовала позитивная корреляция между ЭхоКГ показателями диастолы ЛЖ и скоростью распространения пульсовой волны [28], что вполне согласуется с данными настоящего исследования. По-видимому, наличие ишемических изменений миокарда с нарушением как систолической, так и диастолической функции ЛЖ моделирует взаимосвязь между состоянием сосудистой стенки и показателями наполнения ЛЖ, наблюдаемую у пациентов без коронарной патологии.

В литературе обсуждается вопрос о причинно-следственных связях повышения жесткости артерий и наличия диастолической дисфункции. Исследователи расходятся во взглядах на причины взаимосвязи между жесткостью артериальной стенки и диастолической дисфункцией ЛЖ. Одни считают, что эти состояния являются общим проявлением прежде всего возрастных изменений в сердечно-сосудистой системе и развиваются параллельно [3]. Другие авторы полагают, что повышение жесткости артерий является первичным, приводящим к возрастанию постнагрузки на ЛЖ, что, в свою очередь, вызывает гипер-

трофию миокарда ЛЖ, его интерстициальный фиброз и как следствие – развитие диастолической дисфункции [12]. На наш взгляд, результаты настоящего исследования (как и ряда других) у больных ИБС свидетельствуют, скорее, в пользу первой точки зрения. Действительно, данную взаимосвязь наиболее четко удавалось проследить либо у лиц без заболеваний сердечно-сосудистой системы, либо при наличии только АГ при сохраненной систолической функции ЛЖ. При ИБС, снижении насосной функции сердца таких закономерностей уже выявить не удается, что подтверждают и данные настоящего исследования.

Таким образом, у больных со стабильной ИБС нормальные значения СЛСИ отмечены в 37,7% случаев, погранич-

ные – в 34,5%, патологические – в 27,8%. Больные с патологическим СЛСИ были старше, у них чаще выявляли АГ, СД и стенозы некоронарных артерий. Наличие патологического СЛСИ у пациентов ассоциировалось с увеличением размеров ЛП, диаметра аорты, индекса массы миокарда и относительной толщины ЛЖ. В то же время не выявлено убедительных отличий показателей систолической и диастолической функции ЛЖ у больных с разными значениями СЛСИ. По-видимому, у больных ИБС возникновение диастолической дисфункции определяется целым рядом факторов, жесткость артериальной стенки является только одним из них, а потому ее взаимосвязь с диастолической дисфункцией весьма умеренная.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ishisone T, Koeda Y, Tanaka F et al. Comparison of utility of arterial stiffness parameters for predicting cardiovascular events in the general population. *Int Heart J.* 2013;54 (3):160–5.
2. Mohammed M, Zito C, Cusmà-Piccione M et al. Arterial stiffness changes in patients with cardiovascular risk factors but normal carotid intima-media thickness. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2013 Sep;14 (9):622–8.
3. Daemen J. Diastolic dysfunction and arterial stiffness: the chicken or the egg. *Neth Heart J.* 2013 May;21 (5):219–21.
4. Kim H, Kim HS, Yoon HJ et al. Association of cardio-ankle vascular index with diastolic heart function in hypertensive patients. *Clin Exp Hypertens.* 2014;36 (4):200–5.
5. Takami T, Saito Y. Azelnidipine plus olmesartan versus amlodipine plus olmesartan on arterial stiffness and cardiac function in hypertensive patients: a randomized trial. *Drug Des Devel Ther.* 2013 Mar 22;7:175–83.
6. Zhang C, Ohira M, Iizuka T et al. Cardio-ankle vascular index relates to left ventricular ejection fraction in patients with heart failure. A retrospective study. *Int Heart J.* 2013;54 (4):216–21.
7. Shirai K, Utino J, Saiki A et al. Evaluation of blood pressure control using a new arterial stiffness parameter, cardio-ankle vascular index (CAVI). *Curr Hypertens Rev.* 2013 Feb;9 (1):66–75.
8. Sakane K, Miyoshi T, Doi M et al. Association of new arterial stiffness parameter, the cardio-ankle vascular index, with left ventricular diastolic function. *J Atheroscler Thromb.* 2008 Oct;15 (5):261–8.
9. Miao DM, Ye P, Xiao WK et al. Influence of low high-density lipoprotein cholesterol on arterial stiffening and left ventricular diastolic dysfunction in essential hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2011 Oct;13 (10):710–5.
10. Xu L, Jiang CQ, Lam TH et al. Arterial stiffness and left-ventricular diastolic dysfunction: Guangzhou Biobank Cohort Study-CVD. *J Hum Hypertens.* 2011 Mar;25 (3):152–8.
11. Mizuguchi Y, Oishi Y, Miyoshi H et al. Impact of statin therapy on left ventricular function and carotid arterial stiffness in patients with hypercholesterolemia. *Circ J.* 2008 Apr;72 (4):538–44.
12. Masugata H, Senda S, Goda F et al. Tissue Doppler echocardiography for predicting arterial stiffness assessed by cardio-ankle vascular index. *Tohoku J Exp Med.* 2009 Feb;217 (2):139–46.
13. Kim HL, Im MS, Seo JB et al. The association between arterial stiffness and left ventricular filling pressure in an apparently healthy Korean population. *Cardiovasc Ultrasound.* 2013 Jan 9;11 (1):2.
14. Albu A, Fodor D, Bondor C, Poantă L. Arterial stiffness, carotid atherosclerosis and left ventricular diastolic dysfunction in postmenopausal women. *Eur J Intern Med.* 2013 Apr;24 (3):250–4.
15. Lian YK, Li HW, Wu YQ et al. The relationship between left ventricular diastolic function and arterial stiffness in diabetic coronary heart disease. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi.* 2011 Aug;50 (8):676–9.
16. Kim MN, Park SM, Shim WJ et al. The relationship between aortic stiffness and left ventricular dyssynchrony in hypertensive patients with preserved left ventricular systolic function. *Clin Exp Hypertens.* 2012;34 (6):410–6.
17. Hsu PC, Tsai WC, Lin TH et al. Association of arterial stiffness and electrocardiography-determined left ventricular hypertrophy with left ventricular diastolic dysfunction. *PLoS One.* 2012;7 (11):e49100.
18. Su HM, Lin TH, Hsu PC et al. Association of brachial-ankle pulse wave velocity, ankle-brachial index and ratio of brachial pre-ejection period to ejection time with left ventricular hypertrophy. *Am J Med Sci.* 2014 Apr;347 (4):289–94.
19. Mizuguchi Y, Oishi Y, Tanaka H et al. Arterial stiffness is associated with left ventricular diastolic function in patients with cardiovascular risk factors: early detection with the use of cardio-ankle vascular index and ultrasonic strain imaging. *J Card Fail.* 2007 Nov;13 (9):744–51.
20. Wang CP, Hung WC, Yu TH et al. Brachial-ankle pulse wave velocity as an early indicator of left ventricular diastolic function among hypertensive subjects. *Clin Exp Hypertens.* 2009 Feb;31 (1):31–43.
21. Chow B, Rabkin SW. Brachial-ankle pulse wave velocity is the only index of arterial stiffness that correlates with a mitral valve indices of diastolic dysfunction, but no index correlates with left atrial size. *Cardiol Res Pract.* 2013;2013:986847.
22. Сумин А. Н., Галимзянов Д. М., Сергеева Т. Ю., Барбараш О. Л. Динамика показателей диастолической функции правого желудочка у больных острым коронарным синдромом после проведения чрескатетерного коронарного вмешательства. *Журнал Сердечная Недостаточность.* 2012;13 (6):334–41.
23. El Aouar LM, Meyerfreud D, Magalhães P et al. Relationship between left atrial volume and diastolic dysfunction in 500 Brazilian patients. *Arq Bras Cardiol.* 2013 Jul;101 (1):52–8.
24. Hermeling E, Vermeersch SJ, Rietzschel ER et al. The change in arterial stiffness over the cardiac cycle rather than diastolic stiffness is independently associated with left ventricular mass index in healthy middle-aged individuals. *J Hypertens.* 2012 Feb;30 (2):396–402.
25. Choi TY, Ahmadi N, Sourayanezhad S et al. Relation of vascular stiffness with epicardial and pericardial adipose tissues, and coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 2013 Jul;229 (1):118–23.
26. Сумин А. Н., Карпович А. В., Безденежных А. В., Барбараш О. Л. Оценка сердечно-лодыжечного сосудистого индекса у больных ишемической болезнью сердца: влияние периферического атеросклероза. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2013;12 (5):34–9.
27. Барбараш О. Л., Кашталап В. В. Выявление латентного некоронарного атеросклероза у пациентов с острым коронарным синдромом. Есть ли смысл? Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2012;1:12–6.
28. Hsu PC, Lin TH, Lee CS et al. Mismatch between arterial stiffness increase and left ventricular diastolic dysfunction. *Heart Vessels.* 2010 Nov;25 (6):485–92.

МАТЕРИАЛ ПОСТУПИЛ В РЕДАКЦИЮ 17/04/2014

Лазуткина А. Ю.<sup>1</sup>, Горбунов В. В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> – ФЛ Региональная дирекция медицинского обеспечения на ЗабЖД ОАО «РЖД», 672000, Забайкальский край, Чита, ул. Чкалова, д. 117

<sup>2</sup> – ГБОУ ВПО «ЧГМА» МЗ РФ, 672090, Забайкальский край, Чита, ул. Горького, д. 39а

## СУБКЛИНИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ ВНЕЗАПНОЙ СЕРДЕЧНОЙ СМЕРТИ, ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА И ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

УДК 616.127-005.(4+8)-089.168.86

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** ВНЕЗАПНАЯ СЕРДЕЧНАЯ СМЕРТЬ, ОКС, СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ, ФАКТОРЫ РИСКА

*Ссылка для цитирования:* Лазуткина А. Ю., Горбунов В. В. Субклинические предикторы внезапной сердечной смерти, острого коронарного синдрома и ишемической болезни сердца. *Сердце: журнал для практикующих врачей.* 2015;14 (3):131–138

### РЕЗЮМЕ

**Актуальность.** Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) – основная причина смерти в популяции. Их профилактика заключается в оценке и контроле суммарного сердечно-сосудистого риска (ССР). Основные стратификационные модели имеют низкие прогностические способности, так как не учитывают субклинический атеросклероз, ассоциирующийся с высоким ССР. Коррекция ФР и патогенетическая терапия на этом этапе позволят значительно улучшить прогноз ССЗ. **Цель.** Выяснить вклад ФР, поражений органов-мишеней (ПОМ) ССЗ в развитие внезапной сердечной смерти (ВСС), ОКС и хронической ИБС (ХИБС). **Материалы и методы.** В Statistica 6.0. на выборке из 7958 лиц был выполнен анализ выживаемости. **Результаты.** Методом Каплана–Майера и регрессионной модели Кокса были определены предикторы, влияющие на выживаемость при ВСС, ОКС, ХИБС, время их действия до появления клинических признаков и вклад в развитие этих исходов. **Заключение.** Полученные знания дают новые возможности для более точного прогнозирования исходов ССЗ, разработки профилактических программ, методов лечения.

Lazutkina A. Yu.<sup>1</sup>, Gorbunov V. V.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> – Affiliate Regional Directorate for Medical Provision at the Transbaikalia Public Corporation, “Russian Railroads”, Chkalova 117, Chita 672000, Transbaikalia Region

<sup>2</sup> – State Budgetary Institution of Higher Professional Education “Chita State Medical Academy” at the RF Ministry of Health Care, Gorkogo 39a, Chita 672090, Transbaikalia Region

## SUBCLINICAL PREDICTORS OF SUDDEN CARDIAC DEATH, ACUTE CORONARY SYNDROME, AND ISCHEMIC HEART DISEASE

**KEYWORDS:** SUDDEN CARDIAC DEATH, ACS, CARDIOVASCULAR DISEASES, RISK FACTORS

*For citation:* Lazutkina A. Yu., Gorbunov V. V. Subclinical predictors of sudden cardiac death, acute coronary syndrome, and ischemic heart disease. *Russian Heart Journal.* 2015;14 (3):131–138

### SUMMARY

**Background.** Cardiovascular diseases (CVD) is the major cause of death in the population. Prevention of CVD includes evaluation and control of total cardiovascular risk (CVR). Main stratification models have a low predictive capacity since they do not take into account subclinical atherosclerosis associated with high CVR. At this stage, correction of RFs and pathogenetic treatment would considerably improve prediction of CVD. **Aim.** To determine contribution of RFs and damage to CVD target organs (DTO) to development of sudden cardiac death (SCD), ACS, and chronic IHD (CIHD). **Materials and methods.** Survival analysis was performed on a sample of 7.958 individuals using Statistica 6.0. **Results.** The Kaplan-Meier method and the Cox regression model identified predictors that influence survival in SCD, ACS, and CIHD, time of the predictor action prior to emergence of clinical signs, and the predictor contribution to development of these outcomes. **Conclusion.** The data obtained open new possibilities for more accurate prediction of CVD outcomes and for development of preventive programs and therapies.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) в структуре смертности РФ занимают 57%. Около 40% людей в РФ умирают в трудоспособном возрасте (25–64 года) [1]. По прогнозам экспертов, смертность от ССЗ в РФ будет возрастать [2], а здоровье трудоспособной возрастной группы по показателям инвалидности, смертности и интервальной продолжительности жизни следует оценивать как критическое [3]. В основе ССЗ лежит

атеросклероз, на  $\frac{3}{4}$  обуславливающий сердечно-сосудистую смертность и выступающий непосредственной причиной ОКС, внезапной сердечной смерти (ВСС) и др. [4]. В основе атеросклероза лежит эндотелиальная дисфункция (ЭД) [5, 6], которая формируется под влиянием ФР ССЗ и предшествует поражению органов-мишеней (ПОМ) [7], обеспечивает непрерывное прогрессирование сердечно-сосудистой патологии (ССП) и влияет

на ее прогноз [8, 9]. Вместе с тем клиника не ориентирована на диагностику и лечение собственно атеросклероза, и о его наличии и степени выраженности судят по ассоциированной с ним ССП [10], а используемые основные стратификационные модели показывают низкие прогностические способности. Сердечно-сосудистый риск при стратификации по FRS недооценивается у 30–45% лиц (Brindie с соавт., 2005), у 25–40% по SCORE (Ivan Dis at all., 2008), обычно у лиц с низким и промежуточным риском [11, 12]. Наличие системного атеросклероза, ассоциированного с повышенным риском [13], обычно вообще не учитывается при оценке ССР. Вместе с тем концепция общего риска признает мультифакторную этиологию ССЗ и способность одного ФР усиливать другой [14], а клинические приоритеты предотвращения ССЗ заключаются в необходимости влияния на людей с наибольшим риском на основе всесторонней многофакторной оценки последнего [14]. И поскольку огромное значение в атерогенезе придается роли ФР ССЗ, неблагоприятное воздействие которых реализуется через ЭД [11, 13], мы решили выяснить вклад ФР, ПОМ ССЗ в развитие ВСС, ОКС, хронической ИБС в соответствии с современными представлениями о возникновении и развитии атеросклероза.

Цель работы: определить вклад предикторов в развитии ВСС, ОКС, ИБС у работников локомотивных бригад (РЛБ) Забайкальской железной дороги (ЗабЖД) с определением времени пагубного воздействия предикторов и сроком наступления этих исходов.

### Материалы и методы

В исследование 2008–2013 гг. были вовлечены 7958 РЛБ ЗабЖД в возрасте  $38,6 \pm 10,3$  лет, с уровнем здоровья выше популяционного, за исключением гипертонической болезни I степени, I и II стадии, не имеющие ССЗ [15], по которым, в соответствии с рекомендациями РМОАГ/ВНОК 2008 г. по АГ осуществлялся поиск основных ФР, ПОМ ССЗ [16] и дополнительных ФР: психосоциальный стресс (стресс) [17] и чрезмерное потребление алкоголя [1]. «...За время наблюдения в группе произошли: 15 ВСС, 22 ОКС и 70 случаев ИБС, для которых с 6130 наблюдениями 2011 года простым, а затем множественным регрессионным анализом в Statistica 6.0 были определены предикторы и относительный риск (ОР) в KRelRisk 1.1. (табл. 1) [18]». Для выяснения влияния предикторов ВСС, ОКС и ИБС на выживаемость при удовлетворительном согласии данных с распределением семейства Вейбулла, в выборке  $n=7958$  в Statistica 6.0. был выполнен анализ выживаемости с построением таблиц дожития (табл. 2, 3, 4). Время развития ВСС, ОКС, ИБС в наблюдаемой группе под воздействием установленных предикторов было определено при графической

**Таблица 1.** Предикторы ВСС, ОКС, ХИБС и их влияние на ФВ при подобных исходах

Предикторы	Относительный риск		
	ВСС (n=15)	ОКС (n=22)	ХИБС n=71)
Возраст	2,4	20,9	56,0
АГ		8,5	11,7
Стресс	7,7	4,5	3,5
Ретинопатия			8,5
Гипергликемия			5,5
Атеросклероз АО			5,4
ЧПА	155,7	62,3	9,0
КИМ/АСБ			22,9
СРПВ			13,1
СКФ	19,3		
СА		12,3	
ФВ (%)	99,7	99,7	98,6

**Таблица 2.** ВСС. Таблица дожития

Интервал 404,2 дня	Число наблюдений			ВСС	Выживаемость (%)	SE
	к началу периода	выбывших	п			
№ 1	7958	816	3	0,04	100	0,0000
№ 2	7139	336	3	0,04	99,96	0,000229
№ 3	6800	628	2	0,03	99,91	0,000338
№ 4	6170	345	1	0,02	99,88	0,000402
№ 5	5824	5817	6	0,1	99,86	0,000435
№ 6	1	1	0	0	99,66	0,000944

SE – стандартная ошибка выживаемости.

**Таблица 3.** ОКС. Таблица дожития

Интервал 404,2 дня	Число наблюдений			ОКС	Выживаемость (%)	SE
	к началу периода	выбывшие	п			
№ 1	7958	814	5	0,04	100	0,00000
№ 2	7139	333	6	0,04	99,93	0,000296
№ 3	6800	624	6	0,03	99,84	0,000459
№ 4	6170	341	5	0,02	99,75	0,000593
№ 5	5824	5823	0	0,1	99,67	0,0007
№ 6	1	1	0	0	99,65	0,00074

SE – стандартная ошибка выживаемости.

**Таблица 4.** ХИБС. Таблица дожития

Интервал 404,2 дня	Число наблюдений			ОКС	Выживаемость (%)	SE
	к началу периода	выбывшие	п			
№ 1	7958	812	7	0,09	100	0,0000
№ 2	7139	313	26	0,36	99,91	0,00035
№ 3	6800	618	12	0,18	99,54	0,00081
№ 4	6170	336	10	0,16	99,35	0,0010
№ 5	5824	5807	16	0,27	99,19	0,0011
№ 6	1	1	0	0	98,64	0,00174

SE – стандартная ошибка выживаемости.

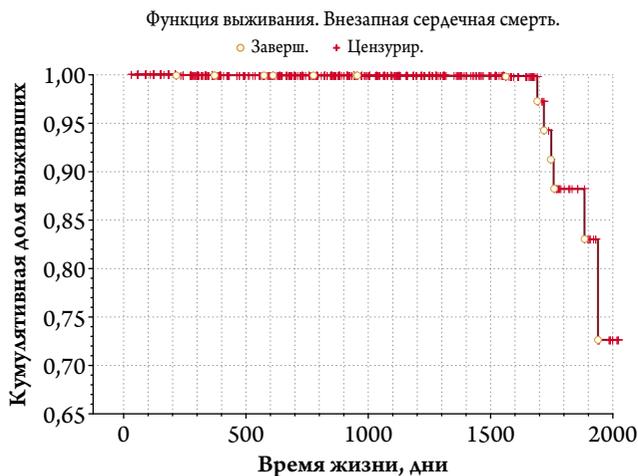


Рисунок 1. ФВ при воздействии предикторов: возраст, ЧПА и СКФ при возникновении ВСС

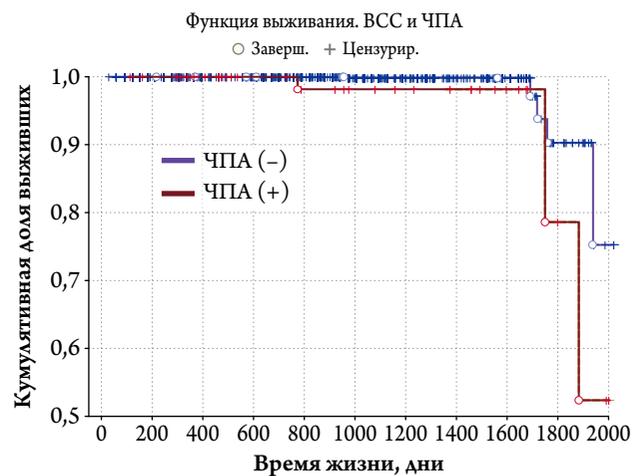


Рисунок 2. ФВ при ВСС в зависимости от воздействия предиктора ЧПА

Таблица 5. Модели Кокса. Сравнительный анализ выживаемости при воздействии предикторов ВСС, ОКС и ХИБС у лиц, имевших и не имевших этот исход

Предикторы (n=7958)	ВСС (n=15)		ОКС (n=22)		ХИБС (n=71)	
	t	p	t	p	t	p
Возраст	2,6	0,01	2,11	0,04	4,99	0,00
ЧПА	1,93	0,05	3,44	0,00	-1,28	0,20
Стресс	0,74	0,45	-0,06	0,95	-1,51	0,13
СКФ	2,48	0,01				
АГ			2,71	0,01	4,07	0,00
ГТ					-0,05	0,96
СД			1,16	0,25		
РП					2,1	0,04
Ат. АО					-0,25	0,80
КИМ/АСБ					4,15	0,00
СРПВ					1,56	0,12

оценке кривых Каплана–Майера (рис. 1, 3, 7). Далее с помощью регрессионных моделей Кокса в выборке n=7958 провели сравнение времени жизни лиц, не имевших и имевших ВСС, ОКС, ИБС, с включением в нее установленных предикторов для каждого исхода (табл. 1, 5). Это позволило выделить предикторы, оказывающие самостоятельное влияние на функцию выживания (ФВ) при ВСС, ОКС, ИБС. Графическая оценка влияния на ФВ при ВСС, ОКС, ИБС выделенных предикторов согласно теории ЭД позволила определить время развития ВСС, ОКС, ИБС (рис. 2, 4–6, 8–10, табл. 6). Значение  $p < 0,05$  считали статистически значимым.

### Результаты и обсуждение

Выживаемость при ВСС, ОКС, ИБС в первый год наблюдения при всех исходах определена в 100%. К концу исследования – соответственно 99,66, 9,65 и 98,64% при статистической значимости SE до конца наблюдения (табл. 2–4). Таким образом, за 6 лет наблюдения

Таблица 6. Предикторы, оказывающие самостоятельное влияние на ФВ при поражении сосудистого бассейна сердца

Предикторы	ВСС			ОКС			ХИБС			ФВ
	t <sub>1</sub>	t <sub>2</sub>	t <sub>3</sub>	t <sub>1</sub>	t <sub>2</sub>	t <sub>3</sub>	t <sub>1</sub>	t <sub>2</sub>	t <sub>3</sub>	
АГ				–	180	1260	300	1380	260	t <sub>1-3</sub>
				–	99,9	99,1	100	97	23	ФВ
РП							300	1380	260	t <sub>1-3</sub>
							100	94	0	ФВ
ЧПА	780	960	140	480	–	0				t <sub>1-3</sub>
	100	99,9	52	100	–	96,7				ФВ
КИМ/АСБ							350	–	710	t <sub>1-3</sub>
							100	–	70	ФВ
СД				600	–	0				t <sub>1-3</sub>
				100	–	97,4				ФВ

t<sub>1</sub> – время действия (дни) предиктора до его влияния на функцию выживания (стадия компенсации);

t<sub>2</sub> – временной интервал (дни) минимального влияния предиктора на функцию выживания (стадия субкомпенсации);

t<sub>3</sub> – временной интервал (дни) максимального влияния предиктора на функцию выживания (стадия декомпенсации и развития ССЗ);

ФВ – функция выживания в (%).

ВСС, ОКС и ИБС развились соответственно у 0,34, 0,35 и 1,36% респондентов. Графическая оценка влияния предикторов ВСС, ОКС, ИБС на ФВ позволила определить критические временные интервалы развития этих исходов. При ВСС ФВ резко снижается с 1700 до 1900-го дня наблюдения (рис. 1). При ОКС равномерно снижается с начала исследования до 1450-го дня (рис. 3). При ИБС – с 1700 до 1900-го дня (рис. 7). Сравнение времени жизни лиц, не имевших и имевших ВСС, ОКС, ИБС, проводили с помощью регрессионных моделей Кокса с включением в нее предикторов этих исходов (табл. 1, 5). Установленные значения  $\chi^2=16,59$ ,  $p=0,02$  для ВСС;  $\chi^2=34,15$ ,  $p<0,000001$  для ОКС;  $\chi^2=131,19$ ,  $p<0,000001$  для ИБС подтвердили статистическую значимость моделей Кокса. При оценке

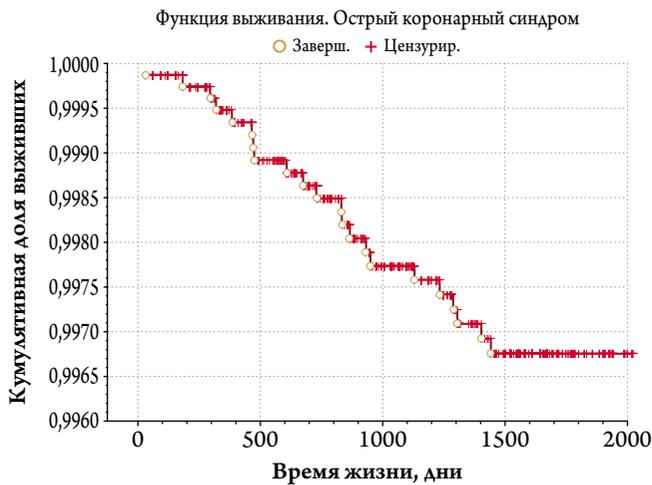


Рисунок 3. ФВ при воздействии предикторов: возраст, АГ, ЧПА и СД при возникновении ОКС

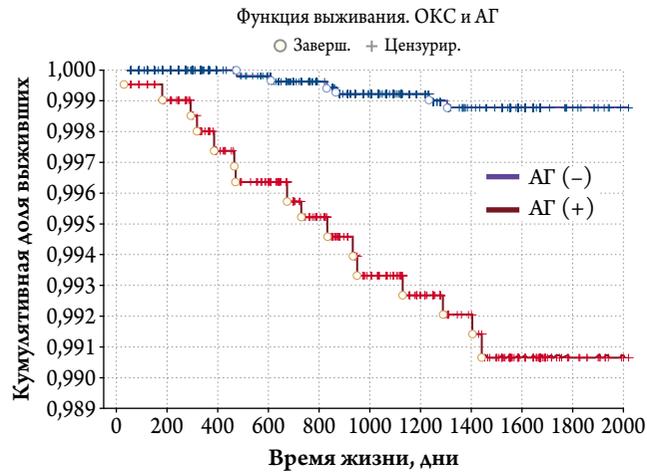


Рисунок 4. ФВ при ОКС в зависимости от воздействия предиктора АГ

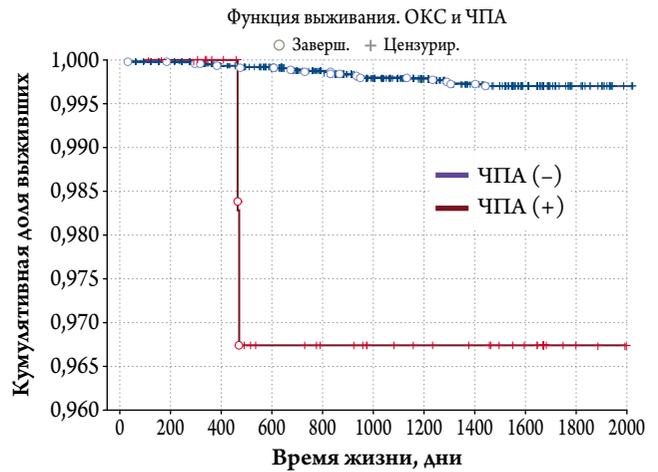


Рисунок 5. ФВ при ОКС в зависимости от воздействия предиктора ЧПА

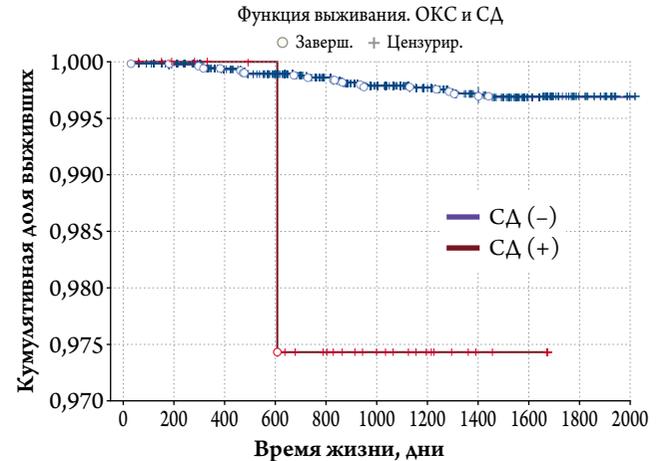


Рисунок 6. ФВ при ОКС в зависимости от воздействия предиктора СД

параметров моделей Кокса по  $t$ - и  $\rho$ -критерию был установлен статистически значимый результат для предикторов: возраст, чрезмерное потребление алкоголя (ЧПА), скорость клубочковой фильтрации (СКФ) для ВСС; возраст, АГ, ЧПА для ОКС; возраст, АГ, РП, КИМ/АСБ для ИБС, что подтверждает влияние этих предикторов на ФВ при развитии ВСС, ОКС, ИБС, как наиболее значимых для этих исходов (табл. 5). В отношении предикторов – это стресс для ВСС; стресс, СД для ОКС; ЧПА, стресс, Ат. АО, ГГ, скорость распространения пульсовой волны (СРПВ) для ИБС – статистически значимый результат получен не был (табл. 5). При оценке методом Каплана–Мейера двух групп (в присутствии предиктора и без него) каждого из предикторов, как самостоятельного фактора, способного оказать влияние на ФВ, были получены статистически значимые результаты: для ВСС при  $Z=3,27$ ;  $\rho=0,001$  только для предиктора ЧПА; для ОКС при  $Z=5,17$ ;  $\rho<0,000001$  для АГ, при  $Z=4,31$ ;  $\rho=0,00002$  для предиктора ЧПА, при  $Z=2,64$ ;  $\rho=0,008$  для предиктора

СД; для ИБС при  $Z=8,93$ ,  $\rho<0,000001$  для АГ; при  $Z=7,22$ ,  $\rho<0,000001$  для РП, при  $Z=7,03$ ;  $\rho<0,000001$  для предиктора КИМ/АСБ. В отношении предикторов для ВСС – возраст, стресс, СКФ; для ОКС – возраст, стресс; для ИБС – возраст, стресс, ГГ, Ат. АО, ЧПА, СРПВ статистически значимые результаты получены не были. Графическая оценка методом Каплана–Мейера показала, что ФВ при воздействии предиктора ЧПА в случае ВСС (рис. 2); при воздействии АГ, ЧПА, СД в случае ОКС (рис. 4–6); при воздействии АГ, РП, КИМ/АСБ в случае ИБС (рис. 8–10) отличаются от ФВ лиц при отсутствии этих предикторов.

Для ВСС ФВ при воздействии предиктора ЧПА имеет 3 периода (рис. 2):

- время воздействия предиктора до его влияния на ФВ (стадия компенсации ЭД) – первые 780 дней наблюдения. ФВ 100%;
- временной интервал минимального влияния предиктора на ФВ (стадия субкомпенсации ЭД) – с 780 по 1740-й день (960 дней). ФВ 99,9%;

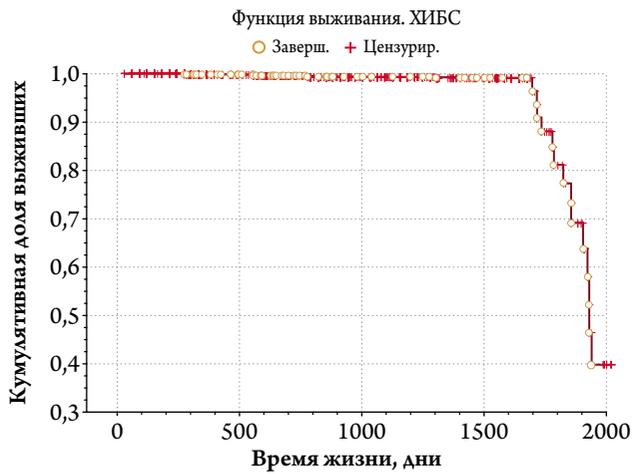


Рисунок 7. ФВ при воздействии предикторов: возраст, АГ, ЧПА, стресс, гипергликемия, РП, СРПВ, КИМ/АСБ и АТ. АО при развитии ХИБС

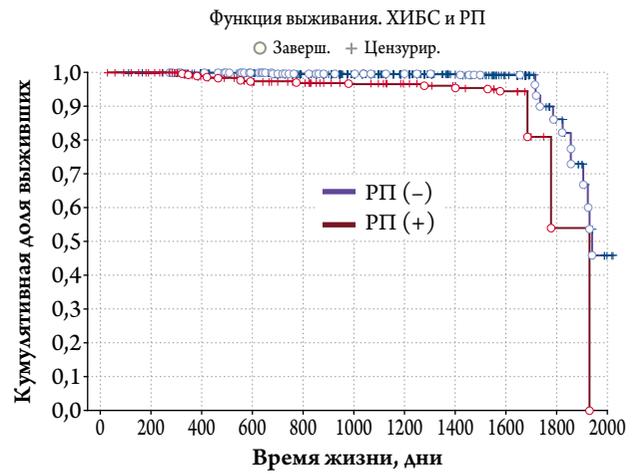


Рисунок 9. ФВ при ХИБС в зависимости от воздействия предиктора РП

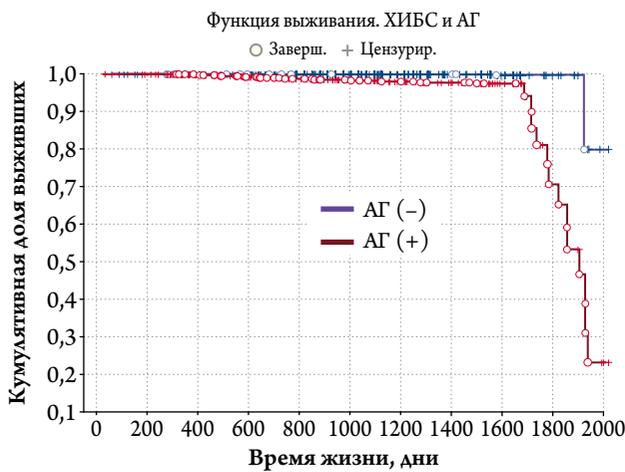


Рисунок 8. ФВ при ХИБС в зависимости от воздействия предиктора АГ

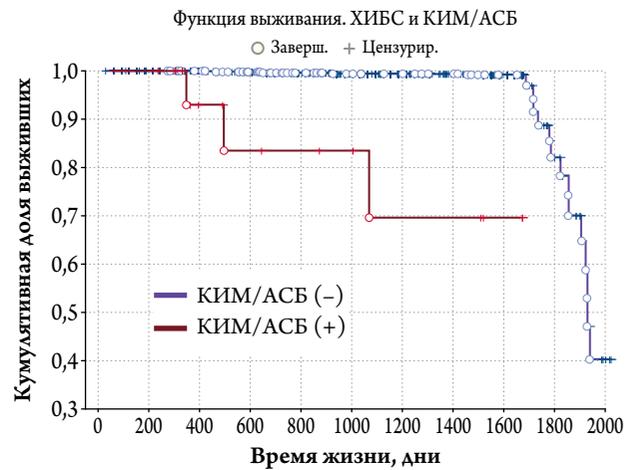


Рисунок 10. ФВ при ХИБС в зависимости от воздействия предиктора КИМ/АСБ

- временной интервал максимального влияния предиктора на ФВ (стадия декомпенсации ЭД и развития ВСС) – с 1740 по 1880-й день наблюдения (140 дней). ФВ 52%. Число отказов 48%.

Для ОКС ФВ при воздействии предиктора АГ имеет 2 периода (рис. 4):

- время минимального влияния предиктора на ФВ (стадия субкомпенсации ЭД) – первые 180 дней наблюдения. ФВ 99,9%;
- временной интервал максимального влияния предиктора на ФВ (стадия декомпенсации ЭД и развития ОКС) – со 180 по 1440-й день наблюдения (1260 дней). ФВ 99,1%. Число отказов – 0,9%.

Для ОКС ФВ при воздействии предиктора ЧПА имеет 2 периода (рис. 5):

- время воздействия предиктора до его влияния на ФВ (стадия компенсации ЭД) – первые 480 дней наблюдения. ФВ 100%;

- время срыва компенсаторных функций (стадия декомпенсации ЭД и развития ОКС) – 480-й день. ФВ 96,7%. Число отказов – 3,3%.

Для ОКС ФВ при воздействии предиктора СД имеет 2 периода (рис. 6):

- время воздействия предиктора до его влияния на ФВ (стадия компенсации ЭД) – первые 600-й дней наблюдения. ФВ 100%;
- время срыва компенсаторных функций (стадия декомпенсации ЭД и развития ОКС) – 600-й день. ФВ 97,4%. Число отказов – 2,6%.

Для ИБС ФВ при воздействии предиктора АГ имеет 3 периода (рис. 8):

- время воздействия предиктора до его влияния на ФВ (стадия компенсации ЭД) – первые 300 дней наблюдения. ФВ 100%;
- временной интервал минимального влияния предиктора на ФВ (стадия субкомпенсации ЭД) с 300 по 1680-й день (1380 дней). ФВ 97%;

- временной интервал максимального влияния предиктора на ФВ (стадия декомпенсации ЭД и развития ИБС) – с 1 680 по 1 940-й день наблюдения (260 дней). ФВ 23%. Число отказов – 77%.

Для ИБС ФВ при воздействии предиктора РП имеет 3 периода (рис. 9):

- время воздействия предиктора до его влияния на ФВ (стадия компенсации ЭД) – первые 300 дней наблюдения. ФВ 100%;
- временной интервал минимального влияния предиктора на ФВ (стадия субкомпенсации ЭД) – с 300 по 1 680-й день – 1 380 дней. ФВ 94%;
- временной интервал максимального влияния предиктора на ФВ (стадия декомпенсации ЭД и развития ИБС) – с 1 680 по 1 940-й день наблюдения (260 дней). ФВ 0%. Число отказов – 100%.

Для ИБС ФВ при действии предиктора КИМ/АСБ имеет 2 периода (рис. 10):

- время воздействия предиктора до его влияния на ФВ (стадия компенсации ЭД) – первые 350 дней наблюдения. ФВ 100%;
- время срыва компенсаторных функций (декомпенсация ЭД и развитие ИБС) – с 350 до 1060-го дня (710 дней). ФВ 70%. Число отказов – 30%.

Таким образом, ВСС, ОКС, ИБС развились у РЛБ ЗабЖД под воздействием определенной комбинации предикторов для каждого из этих исходов (табл. 1).

ОР предикторов (возраст, стресс, ЧПА) имеет прямую или обратную связь с остротой и тяжестью изученных исходов, которые определяют разную вероятность события ВСС, ОКС, ИБС (табл. 1).

Предикторы: возраст, ЧПА, СКФ для ВСС; возраст, ЧПА, АГ для ОКС; возраст, АГ, РП, КИМ/АСБ для ИБС определили выживаемость у РЛБ ЗабЖД, которая для ВСС и ОКС составила 99,7%, для ИБС 98,6% (табл. 1).

Предикторы: ЧПА для ВСС (рис. 2); ЧПА, АГ, СД для ОКС (рис. 4–6); АГ, РП, КИМ/АСБ для ИБС значимо связаны с ФВ при этих исходах (рис. 8–10) и оказывают на ФВ самостоятельное влияние.

Предикторы: ЧПА для ВСС; ЧПА, АГ, СД для ОКС; АГ, РП, КИМ/АСБ для ИБС обладают различным разрушающим эффектом, которым определяется ФВ, и его можно оценить в каждом конкретном исходе (табл. 6). Сильным разрушающим эффектом обладают предикторы: РП при исходе ИБС (ФВ составляет 0%); АГ при исходе ИБС (ФВ 23%), ЧПА при ВСС (ФВ 52%). Средним разрушающим эффектом обладает предиктор КИМ/АСБ при исходе ИБС (ФВ 70%). Слабым разрушающим эффектом обладают предикторы: АГ, СД и ЧПА при исходе ОКС. ФВ составляет 99,1; 97,4 и 96,7% соответственно (табл. 6).

Время действия предиктора, согласно срокам развития и возникновения изученных исходов, включает 3 периода – компенсации, субкомпенсации и декомпенсации ЭД, имеющие свою временную продолжительность у разных предикторов в каждом конкретном исходе, который должен, безусловно, уточняться проспективными наблюдениями здоровых лиц различных возрастных и половых групп. Период компенсации или субкомпенсации может отсутствовать у предикторов при различных исходах (рис. 2, 4–6, 8–10, табл. 6).

Предикторы: для ВСС – возраст, стресс, СКФ; для ОКС – возраст, стресс; для ИБС – возраст, стресс, ГГ, Ат. АО, ЧПА, СРПВ, определенные многофакторным регрессионным анализом, имеющие ОР [18] (табл. 1), не оказывают самостоятельного влияния на ФВ при указанных исходах и, вероятно, реализуют себя посредством взаимодействия с главными предикторами, оказывающими самостоятельное влияние на ФВ при этих исходах и/или предикторами более низкого уровня или между собой.

Возможные взаимодействия предикторов (возраст, стресс, СКФ, ГГ, ЧПА, Ат. АО, СРПВ), не оказывающих самостоятельного влияния на ФВ при ВСС, ОКС, ИБС, с самостоятельными главными предикторами и/или предикторами более низкого уровня, нивелирования действия которых можно достигнуть при устранении обоих взаимодействующих предикторов или одного из них:

- возраст для исходов ВСС, ОКС и ИБС, который сам по себе не вызывает ССЗ, а, скорее всего, отражает накопившийся груз ФР [14].
- СКФ для исхода ВСС – возможное взаимодействие с АГ (гипертензивная нефропатия) [16], СД (диабетическая нефропатия) [14, 19, 20], ИМТ  $\geq 30,0$  кг/м<sup>2</sup> (гломеруломегалия и фокально-сегментарный гломерулосклероз) [21, 22], ЧПА (алкогольная нефропатия) [23].
- стресс для исходов ВСС, ОКС и ИБС – возможное взаимодействие с АГ [16, 24].
- ГГ для исхода ИБС – возможное взаимодействие с АГ, СРПВ. По мнению Duprez D. A. с соавт. (2005), у больных с АГ в отличие от лиц с нормальным АД имеется линейная зависимость между СРПВ и концентрацией конечных продуктов гликирования в крови [25], следствием которой может быть фиксированная обструкция венечных артерий и снижение коронарного кровотока при стабильной стенокардии [14].
- ЧПА для исхода ИБС – опосредованное влияние, так как этанол стимулирует синтез ТГ и общего ХС [26]. Кроме того, исследование INTERSALT уточнило вклад злоупотребления алкоголем в развитие АГ. Повышение АД на 2,7/1,6 ммрт.ст. было отмечено

у лиц, принимавших 300–499 мл этанола в неделю; у тех, кто выпивает >500 мл этанола в неделю, АД возросло на 4,6/3,0 мм рт. ст. [27].

- СРПВ для исхода ИБС – возможное взаимодействие с АГ и СД. По данным Raini A. с соавт. (2006), с возрастом у больных АГ, как при сочетании с СД, так и без такового, повышение жесткости аорты по критерию СРПВ более выражено, чем повышение жесткости сонных артерий [28].
- Ат. АО для исхода ИБС – возможное взаимодействие с ГГ [29], СРПВ [28].

Таким образом, ВСС, ОКС, ИБС развились у РЛБ ЗабЖД под воздействием определенной комбинации предикторов, определившей выживаемость при этих

исходах. ОР совпадающих предикторов ВСС, ОКС, ИБС имеет прямую или обратную связь с остротой и тяжестью этих исходов. Изученные предикторы делятся на 2 вида: способные самостоятельно вызвать конечный исход и предикторы, реализующие свой негативный эффект посредством взаимодействия с другими предикторами. Сила воздействия предиктора определяется ФВ.

*Выражаем благодарность компании MEDESK за оцифровку и формализацию массива исследовательского материала и тем самым представленную возможность провести его программную статистическую обработку.*

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Кардиоваскулярная профилактика. Рекомендации ВНОК. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011;10 (6 Прил 1): 1–64.
2. Архиповский В., Казакевич Е., Калинин А. и др. Роль классических и других факторов риска, влияющих на смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (по результатам российско-норвежского исследования). Врач. 2008;12:58–9.
3. Измеров Н. Ф., Тихонова Г. И. Актуальные проблемы здоровья населения трудоспособного возраста в Российской Федерации. Вестник Российской Академии Медицинских Наук. 2010;9:3–9.
4. Rosamond W, Flegal K, Furie K et al. Heart disease and stroke statistics – 2008 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Circulation. 2008 Jan 29;117 (4):e25–146.
5. Davignon J, Ganz P. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. Circulation. 2004 Jun 15;109 (23 Suppl 1):III27–32.
6. Herrmann J, Lerman A. The endothelium: dysfunction and beyond. J Nucl Cardiol. 2001 Mar-Apr;8 (2):197–206.
7. Машин В. В., Фоякин А. В., Машин В. В. и др. Церебральная гемодинамика и состояние эндотелиальной функции у больных с артериальной гипертензией и кардиальной патологией. Артериальная гипертензия. 2009;15 (4):419–23.
8. Агеев Ф. Т. Роль эндотелиальной дисфункции в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний. Журнал Сердечная Недостаточность. 2003;4 (1):22.
9. Thuillez C, Richard V. Targeting endothelial dysfunction in hypertensive subjects. J Hum Hypertens. 2005 Jun;19 (Suppl 1):S21–5.
10. Димов А. С., Максимов Н. И. Сверхсмертность в России как медико-философская проблема. Российский кардиологический журнал. 2011;87 (1):90–7.
11. Бойцов С. А. Субклинический атеросклероз. Доступно на: [http://internist.ru/video/detail/5890/?sphrase\\_id=12836](http://internist.ru/video/detail/5890/?sphrase_id=12836)
12. Лазуткина А. Ю., Горбунов В. В. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний и поражений органов – мишеней у работников локомотивных бригад Забайкальской железной дороги. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011;10 (4 Прил 1):39.
13. Карташова А. Субклинический атеросклероз. Что мы можем сделать на этом этапе? Medicine Review. 2008;3 (03):22–6.
14. Кэмм А. Д., Люшер Т. Ф., Серруис П. В. Болезни сердца и сосудов. Руководство Европейского общества кардиологов. – М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2011. – 1480 с.
15. Приказ Минздравсоцразвития РФ №796 от 19.12.2005 г. «Об утверждении перечня медицинских противопоказаний к работам, непосредственно связанным с движением поездов и маневровой работой». Доступно на: <http://base.consultant.ru>
16. Чазова И. Е., Бойцов С. А., Небиридзе Д. В. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекоменда-
- ции (третий пересмотр). Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2008;7 (6):1–32.
17. Ключкова Е. А. Охрана труда на железнодорожном транспорте: Учебник для техникумов и колледжей железнодорожного транспорта. – М.: «Маршрут», 2004. – 412 с.
18. Лазуткина А. Ю., Горбунов В. В. Прогностическая значимость факторов сердечно-сосудистого риска, поражений органов-мишеней для возникновения внезапной сердечной смерти, острого коронарного синдрома и ишемической болезни сердца у работников локомотивных бригад Забайкальской железной дороги. Сердце. 2014;13 (5):294–7.
19. Денисов И. Н., Шевченко Ю. Л. Клинические рекомендации + фармакологический справочник. – М.: «ГЭОТАР-МЕД», 2004. – 1184 с.
20. Чучалин А. Г. Российский терапевтический справочник. – М.: «ГЭОТАР – Медиа», 2005. – 880 с.
21. Othman M, Kawar B, Nahas AM. Влияние ожирения на прогрессирование болезни почек у пациентов без диабета: ретроспективное когортное исследование. Ожирение и метаболизм. 2010;22 (1):73.
22. Goumenos DS, Kawar B, El Nahas M. Early histological changes in the kidney of people with morbid obesity. Neprol Dial Transplant. 2009 Dec;24 (12):3732–8.
23. Мухин А. С., Николаев А. Ю., Варшавский В. А. и др. Алкогольная болезнь почек (алкогольная нефропатия). Терапевтический архив. 1978;50 (6):79–86.
24. Pickering TG. Mental stress as a casual factor in the development of hypertension and cardiovascular disease. Curr Hypertens Rep. 2001 Jun;3 (3):249–54.
25. Duprez DA, Somasundaram PE, Sigurdsson G et al. Relationship between C-reactive protein and arterial stiffness in asymptomatic population. J Hum Hypertens. 2005 Jul;19 (7):515–9.
26. Москвичев В. Г., Волохова Р. Ю., Верткин А. Л. Соматическая патология у больных с неотложными состояниями, связанными с употреблением этанола. Лечащий врач. 2007;1:77–81.
27. Marmot MG, Elliott P, Shipley MJ et al. Alcohol and blood pressure: the INTERSALT study. BMJ. 1994 May 14;308 (6939):1263–7.
28. Paini A, Boutouyrie P, Calvet D et al. Carotid and aortic stiffness: determinants of discrepancies. Hypertension. 2006 Mar;47 (3):371–6.
29. Semba RD, Bandinelli S, Sun K et al. Plasma carboxymethyl-lysine, an advanced glycation end product, and all-cause and cardiovascular disease mortality in older community-dwelling adults. J Am Geriatr Soc. 2009 Oct;57 (10):1874–80.

МАТЕРИАЛ ПОСТУПИЛ В РЕДАКЦИЮ 26/11/2014

Федорова Н. В., Кашталап В. В., Хрячкова О. Н., Барбараш О. Л.  
ФГБУ «НИИ КПССЗ» СО РАМН, 650002, Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6

## РОЛЬ ГАЛЕКТИНА-3 В ОЦЕНКЕ КЛИНИЧЕСКОЙ ТЯЖЕСТИ ПАЦИЕНТОВ С ИНФАРКТОМ МИОКАРДА И ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST

УДК 616.127-005.8-036

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** ГАЛЕКТИН-3, ИНФАРКТ МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST, ПРОГНОЗ

*Ссылка для цитирования:* Федорова Н. В., Кашталап В. В., Хрячкова О. Н. и др. Роль галектина-3 в оценке клинической тяжести пациентов с инфарктом миокарда и подъемом сегмента ST. *Сердце: журнал для практикующих врачей.* 2015;14 (3):139–144

### РЕЗЮМЕ

**Актуальность.** Галектин-3 один из новых, широко изучаемых биомаркеров, отражающий важные патофизиологические процессы – воспаление, фиброз и ремоделирование миокарда. **Цель.** Оценить динамические изменения уровня галектина-3 в сыворотке крови у пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST (ИМпСТ) в течение госпитального периода заболевания и возможность использования этого биомаркера для уточнения клинической тяжести заболевания. **Материалы и методы.** Обследовано 259 пациентов с диагнозом ИМпСТ. Всем больным на 10–14-е сутки заболевания определялся иммуноферментным методом уровень галектина-3, из них у 87 пациентов он был определен и на первые сутки заболевания. **Результаты.** На первые сутки заболевания концентрация галектина-3 составляла 9,5 (3,3; 11,9) нг/мл, что значительно превышало референсные значения. На 10–14-е сутки его концентрация увеличилась на 60% и достигла 15,6 (9,9; 37,4) нг/мл ( $p=0,003$ ). У пациентов 60 лет и старше, независимо от пола, концентрация галектина-3 на первые сутки заболевания была выше ( $p=0,02$ ) и составила 10,4 (9,5; 14,5) нг/мл по сравнению с пациентами моложе 60 лет – 9,5 (8,2; 11,9) нг/мл. У пациентов, ранее перенесших ИМ, уровень галектин-3 на 10–14-е сутки заболевания на 14,4% ( $p=0,04$ ) выше, чем у больных без перенесенного ранее ИМ. Аналогичные результаты выявлены и в группе пациентов с наличием или отсутствием перенесенного ранее ОНМК. На 10–14-е сутки ИМпСТ пациенты с АГ отличались от пациентов без АГ более высокими значениями анализируемого биомаркера – 10,9 (9,5; 26,2) и 9,5 (9,1; 26,2) нг/мл соответственно ( $p<0,01$ ). Наличие СД 2 типа у больных ИМпСТ ассоциировалось с более высокими значениями галектина-3 как на первые, так и на 10–14-е сутки ИМ ( $p<0,01$ ). Концентрация галектина-3, определенная на 10–14-е сутки заболевания у пациентов с ЧКВ в анамнезе, была выше, чем у пациентов без ЧКВ, и составила 11,4 (10,9; 11,9) нг/мл и 9,9 (9,1; 10,9) нг/мл соответственно ( $p=0,02$ ). У пациентов с ФВ ЛЖ менее 40% уровень галектина-3 на 10–14-е сутки был значительно ( $p=0,01$ ) выше, чем у пациентов с сохранной ФВ – 45,2 (32,8; 49,2) и 10,4 (9,5; 16,8) нг/мл соответственно. Пациенты с трехсосудистым поражением коронарных артерий имеют более высокий уровень галектина-3 на 10–14-е сутки заболевания ( $p<0,01$ ) по сравнению с показателями пациентов с поражением только одной и двух коронарных артерий. **Заключение.** Результаты настоящего исследования показали возможность использования уровня галектина-3 для оценки клинической тяжести пациентов с ИМ. Вместе с тем данный вопрос требует более детального и глубокого анализа.

Fedorova N. V., Kashtalap V. V., Khryachkova O. N., Barbarash O. L.  
Federal State Budgetary Institution, “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”  
at the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences, Sosnovy Bulvar 6, Kemerovo 650002

### ROLE OF GALECTIN-3 IN EVALUATION OF CLINICAL SEVERITY OF ST-ELEVATION MYOCARDIAL INFARCTION

**KEYWORDS:** GALECTIN-3, ST-SEGMENT ELEVATION MYOCARDIAL INFARCTION, PROGNOSIS

*For citation:* Fedorova N. V., Kashtalap V. V., Khryachkova O. N. et al. Role of galectin-3 in evaluation of clinical severity of st-elevation myocardial infarction. *Russian Heart Journal.* 2015;14 (3):139–144

### SUMMARY

**Background.** Galectin-3 is a new, extensively studied biomarker, which reflects important pathophysiological processes, such as myocardial inflammation, fibrosis, and remodeling. **Aim.** To evaluate changes in serum level of galectin-3 in patients with ST-elevation MI (STEMI) during the hospital period and a possibility of using this biomarker for specification of the disease clinical severity. **Materials and methods.** 259 patients diagnosed with STEMI were evaluated. Galectin-3 level was measured using the immunoenzyme assay for all patients at days 10–14 of disease; for 87 of these patients, the measurement was performed also on the first day of disease. **Results.** On the first day of disease, the galectin-3 concentration was 9.5 (3.3; 11.9) ng/ml, which was significantly higher than the reference value. At 10–14 days, the galectin-3 concentration increased by 60% and reached 15.6 (9.9; 37.4) ng/ml ( $p=0.003$ ). For patients of either sex aged 60 and older, the galectin-3 concentration was higher on the first day of disease (10.4 (9.5; 14.5) ng/ml) than for patients younger than 60 (9.5 (8.2; 11.9) ng/ml,  $p=0.02$ ). In patients who had previously had MI, the level of galectin-3 at days 10–14 was 14.4% ( $p=0.04$ ) higher than in patients without a history of MI. Similar results were obtained for patients with and without a history of acute cerebrovascular disease.

At days 10–14 of STEMI, patients with AH differed from patients without AH in higher values of the analyzed biomarker, 10.9 (9.5; 26.2) and 9.5 (9.1; 26.2) ng/ml, respectively ( $p < 0.01$ ). Presence of type 2 DM in patients with STEMI was associated with higher values of galectin-3 both on the first and 10–14th days of MI ( $p < 0.01$ ). The galectin-3 concentration measured at days 10–14 of disease was higher in patients with than without a history of TCI (11.4 (10.9; 11.9) ng/ml and 9.9 (9.1; 10.9) ng/ml, respectively,  $p = 0.02$ ). In patients with LVEF  $< 40\%$ , the galectin-3 concentration at days 10–14 was significantly higher ( $p = 0.01$ ) than in patients with preserved EF (45.2 (32.8; 49.2) and 10.4 (9.5; 16.8) ng/ml, respectively). At days 10–14, the galectin-3 level was higher in patients with three affected coronary vessels than in patients with only one or two affected coronary arteries ( $p < 0.01$ ). *Conclusion.* Results of this study showed a possibility of using levels of galectin-3 for evaluation of MI clinical severity. At the same time, this issue requires more detailed and deep insight.

**И**шемическая болезнь сердца, в том числе ИМ с подъемом сегмента ST (ИМпСТ), по-прежнему остается патологией с высокой заболеваемостью и смертностью [1, 2]. В настоящее время для диагностики и прогнозирования течения ИМ используется ряд биомаркеров. Актуален поиск биологических маркеров, отражающих различные процессы патогенеза острого повреждения и «заживления» миокарда, включая патологическое фибрирование и ремоделирование миокарда. К такому относится галектин-3, позиционирующийся в настоящее время как биомаркер опухолевой трансформации и ХСН. Клиническая и прогностическая значимость галектин-3 у больных ИМ в последние годы является предметом пристального внимания.

Цель работы – оценить динамические изменения уровня галектин-3 в сыворотке крови у пациентов с ИМпСТ в течение госпитального периода заболевания и возможность использования этого биомаркера для уточнения клинической тяжести заболевания.

### Материалы и методы

В рамках регистрового исследования, организованного на базе МБУЗ «Кемеровский кардиологический диспансер», с 2008 г. участвовали 259 пациентов, поступивших с диагнозом ОКС с подъемом сегмента ST. Критерии включения: 1) наличие ИМпСТ согласно критериям ВНОК (2007) [3]; возраст старше 18 лет; подписанное информированное согласие. Критерии исключения: ИМ, осложнившийся чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) или коронарное шунтирование (КШ); терминальная почечная недостаточность; известная онкологическая патология; хронические заболевания внутренних органов в стадии обострения; наличие других заболеваний, значимо сокращающих продолжительность жизни.

Проводились сбор демографических, анамнестических и клинических данных, а также стандартные исследования, включая общий и биохимический анализы крови, липидограмму, определение уровня кардиоспецифических ферментов (МВ-фракция КФК, тропонин Т), ЭКГ исследование, ЭхоКГ для оценки сократительной функции миокарда.

При поступлении в стационар всем пациентам была выполнена коронарография, по результатам которой

211 (77,3%) пациентам выполнено ЧКВ симптомзависимой артерии с установкой обычных металлических стентов. Остальным пациентам данное вмешательство не выполнялось из-за тяжести состояния и особенностей поражения коронарного русла.

Всем больным на 10–14-е сутки заболевания определялся иммуноферментным методом уровень галектин-3 в крови. Использовались ИФА наборы eBioscience (Bender Medsystems), исследование проводилось на анализаторе иммуноферментных реакций УНИПЛАН ЗАО «ПИКОН», из них у 87 пациентов он был определен и на первые сутки заболевания. Референсные значения данного показателя в сыворотке крови составляют 0–2,28 нг/мл (среднее 0,54 нг/мл).

Все пациенты подписывали информированное согласие для участия в исследовании. Дизайн клинического исследования, форма информированного согласия были одобрены Локальным этическим комитетом учреждения.

Средний возраст обследованных пациентов составил  $58,7 \pm 0,8$  лет. Из них 194 (74,9%) были мужского пола. Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

В течение госпитального периода лечение больных проводили с учетом рекомендаций ВНОК (2007) по диагностике и лечению ИМпСТ [3]. Все пациенты получали стандартную терапию, включающую нефракционированный гепарин, ацетилсалициловую кислоту, клопидогрел, иАПФ,  $\beta$ -АБ, статины.

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью программы STATISTICA версии 8.0. (StatSoft). Проверка гипотезы о нормальности распределения количественных данных осуществлялась

**Таблица 1.** Клиническая характеристика больных ИМпСТ

Показатель	n=259
Средний возраст (лет)	58,7±0,8
Мужчины, n (%)	194 (74,9%)
Стенокардия в анамнезе, n (%)	115 (44,4%)
ИМ в анамнезе, n (%)	39 (15,1%)
Инсульт в анамнезе, n (%)	21 (8,1%)
СД в анамнезе, n (%)	37 (14,3%)
Артериальная гипертензия в анамнезе, n (%)	205 (79,2%)
Курение в анамнезе, n (%)	145 (56%)
Класс СН по Killip II–IV при поступлении в госпиталь, n (%)	50 (19,3%)

с помощью критериев Колмогорова–Смирнова и Шапиро–Уилка. Для анализа полученных данных применялись стандартные параметры описательной статистики. Полученные данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (25-й и 75-й процентиля). Две независимые группы сравнивались с помощью U-критерия Манна–Уитни, три и более – с помощью рангового анализа вариаций по Краскелу–Уоллису с последующим парным сравнением групп при проведении теста Манна–Уитни с применением поправки Бонферрони при оценке значения  $p$ . Оценка связи признаков проводилась с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Вероятность достоверного отличия выборок при  $p < 0,05$ .

### Результаты

При оценке уровня галектина-3 в крови у больных ИМпСТ выявлено, что уже в первые сутки заболевания его концентрация составляла 9,5 (3,3; 11,9) нг/мл, что значительно превышало референсные значения. На 10–14-е сутки концентрация галектина-3 увеличилась на 60% и достигла 15,6 (9,9; 37,4) нг/мл ( $p=0,003$ ).

При анализе возрастных и гендерных особенностей отмечено, что у пациентов 60 лет и старше, независимо от пола, концентрация галектина-3 на первые сутки заболевания была выше ( $p=0,02$ ) и составила 10,4 (9,5; 14,5) нг/мл по сравнению с пациентами моложе 60 лет – 9,5 (8,2; 11,9) нг/мл. На 10–14-е сутки заболевания зависимости концентрации изучаемого биомаркера от пола и возраста не выявлено.

Обращает на себя внимание тенденция к более высоким значениям концентрации галектина-3, оцененной на 10–14-е сутки заболевания у пациентов с ИМТ выше 25 кг/м<sup>2</sup>, по сравнению с пациентами с нормальным ИМТ – 10,9 (9,5; 25,9) нг/мл и 10,4 (9,5; 11,4) нг/мл соответственно ( $p=0,07$ ).

При анализе анамнестических данных и взаимосвязи данного биомаркера с факторами сердечно-сосудистого риска отмечено, что у пациентов, ранее перенесших ИМ, концентрация галектина-3 на 10–14-е сутки заболевания оказалась на 14,4% ( $p=0,04$ ) выше соответствующего показателя у больных без перенесенного ранее ИМ. Аналогичные результаты выявлены и в группе пациентов с наличием и отсутствием перенесенного ранее острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) (рис. 1).

Шесть пациентов (4,3%) ранее были подвергнуты ЧКВ. Концентрация галектина-3, определенная на 10–14-е сутки заболевания у этих пациентов, была выше, чем у пациентов без ЧКВ в анамнезе, и составила 11,4 (10,9; 11,9) нг/мл и 9,9 (9,1; 10,9) нг/мл соответственно ( $p=0,02$ ).

Среди обследованных пациентов 79% имели АГ. На 10–14-е сутки ИМпСТ пациенты с АГ отличались от пациентов без АГ также более высокими значениями

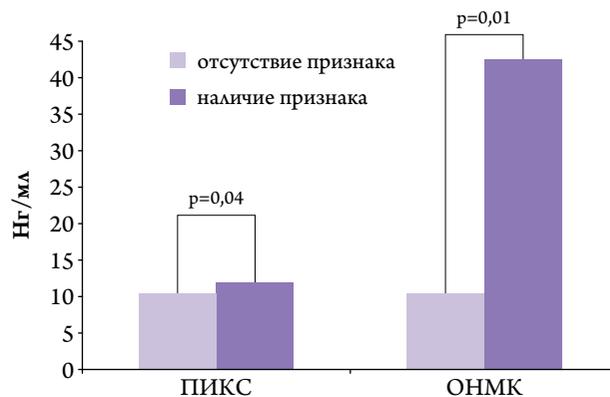


Рисунок 1. Взаимосвязь уровня галектина-3 на 10–14 сутки ИМпСТ с анамнестическими данными

анализируемого биомаркера – 10,9 (9,5; 26,2) и 9,5 (9,1; 26,2) нг/мл соответственно ( $p < 0,01$ ).

Наличие СД 2 типа у больных ИМпСТ ассоциировалось с более высокими значениями галектина-3 как на первые, так и на 10–14-е сутки заболевания. Данный показатель на первые сутки у пациентов с СД составил 10,4 (9,1; 13,4) нг/мл, в то время как у пациентов без СД – 9,5 (3,4; 10,9) нг/мл, ( $p=0,03$ ); на 10–14-е сутки – 27,5 (11,9; 48,4) и 10,4 (9,5; 15,6) нг/мл соответственно ( $p < 0,01$ ).

Во все сроки госпитального периода ИМ не было выявлено достоверных различий в концентрации галектина-3 у пациентов с ИМ в зависимости от наличия и тяжести острой СН (ОСН). Однако обращает на себя внимание, что у пациента с кардиогенным шоком концентрация галектина-3 была максимальной в группе на 10–14-е сутки, при этом исходно у указанного пациента значения этого биомаркера были минимальными (табл. 2).

Выявлена корреляционная связь между концентрацией галектина-3, оцененной на первые сутки ИМпСТ, с одной стороны, и уровнем креатинина при поступлении ( $r=0,21$ ;  $p < 0,01$ ), а также скоростью клубочковой фильтрации (СКФ), рассчитанной по формуле MDRD ( $r = -0,20$ ;  $p=0,01$ ) – с другой.

При проведении корреляционного анализа изучаемого биомаркера и показателей липидограммы крови выявлена достоверная корреляционная связь между концентрацией галектина-3 на 10–14-е сутки заболевания и уровнем ТГ ( $r=0,24$ ;  $p < 0,01$ ).

Анализ показателей ЭхоКГ исследования показал, что у пациентов со сниженной ФВ ЛЖ менее 40% уровень галектина-3 на 10–14-е сутки был значительно ( $p=0,01$ ) выше, чем у пациентов с сохраненной ФВ – 45,2 (32,8; 49,2) и 10,4 (9,5; 16,8) нг/мл соответственно.

Следует особо отметить и выявленную зависимость концентрации галектина-3, оцененной на 10–14-е сутки ИМпСТ, от проявлений коронарного атеросклероза. Так, у пациентов с трехсосудистым поражением коронарных артерий уровень галектина-3 на 10–14-е сутки заболева-

**Таблица 2.** Концентрация галектина-3 крови пациентов с ИМ в зависимости от наличия и класса тяжести ОСН по Killip

Показатели	Класс ОСН по Killip				P
	I 1	II 2	III 3	IV 4	
Галектин-3 на первые сутки ИМпСТ (нг/мл)	10,4 [8,6; 12,4]	10,4 [9,1; 14,5]	10,4 [10,4; 10,4]	2,6 [2,6; 2,6]	$P_{1,2} > 0,05$ ; $P_{1,3} > 0,05$ ; $P_{1,4} > 0,05$ ; $P_{2,3} > 0,05$ ; $P_{2,4} > 0,05$ ; $P_{3,4} > 0,05$
Галектин-3 на 10–14-е сутки ИМпСТ (нг/мл)	10,4 [9,3; 20,1]	11,9 [9,5; 33,7]	10,9 [10,9; 10,9]	45,6 [45,6; 45,6]	$P_{1,2} > 0,05$ ; $P_{1,3} > 0,05$ ; $P_{1,4} > 0,05$ ; $P_{2,3} > 0,05$ ; $P_{2,4} > 0,05$ ; $P_{3,4} > 0,05$

ния был выше ( $p < 0,01$ ), составив 20,8 (9,9; 41,8) нг/мл, по сравнению с показателями пациентов с поражением одной коронарной артерии – 9,9 (9,1; 11,9) нг/мл и двух коронарных артерий – 11,4 (10,4; 25,7) нг/мл. Такой зависимости на первые сутки заболевания выявлено не было, что может свидетельствовать об инициации процессов ремоделирования миокарда именно к этому сроку течения ИМ и их зависимости от тяжести коронарного атеросклероза. Косвенным подтверждением указанного предположения может являться установленная в ходе исследования ассоциация изучаемого биомаркера патологического фибрирования с тяжестью коронарного атеросклероза.

### Обсуждение

Галектин-3 – один из новых, широко изучаемых биомаркеров, отражающий важные патофизиологические процессы – воспаление, фиброз и ремоделирование миокарда [4]. Его роль, как биомаркера при ИМ, пока мало изучена. В исследовании E. Wilson Grandin, Petr Jarolim с соавт. показано, что уровень галектина-3 связан с риском развития СН после ОКС, что позволит в перспективе использовать его в качестве биомаркера патологического ремоделирования миокарда, косвенно отражающего тяжесть и прогноз при постинфарктной СН [5].

Проведенное нами исследование позволяет предполагать, что галектин-3 при ИМпСТ является отражением клинической тяжести пациентов. Нами показано, что уровень данного маркера в первые сутки заболевания у пациентов с ИМпСТ выше референсных значений и к 10–14-м суткам ИМпСТ концентрация галектина-3 повышается. Подобная динамика параллельна описанной ранее динамике показателей, характеризующих процесс воспаления при ИМ, и является, по-видимому, предпосылкой к формированию рубцовой ткани [6].

Данные литературы о влиянии возраста и пола на концентрацию галектина-3 противоречивы. Так, по мнению Van Veldhuisen с соавт., галектин-3 отличается от других биомаркеров высокой стабильностью и не зависит от пола и возраста пациента [7]. Результаты другого крупного когортного исследования PREVEND (Prevention of Renal

and Vascular END stage) показали, что плазменная концентрация галектина-3 коррелировала с возрастом и была выше у женщин [8]. Результаты настоящего исследования показали различия концентрации биомаркера у пациентов в возрасте до и после 60 лет. Нельзя исключить влияние тяжести состояния, свойственной пожилым пациентам, на концентрацию галектина-3. Данный факт, безусловно, требует дальнейшего изучения и анализа.

Нами установлено, что в первые сутки заболевания концентрация галектина-3 коррелировала с уровнем креатинина и СКФ, рассчитанной по MDRD. В исследовании HF-ACTION (Heart Failure: A Controlled Trial Investigating Outcomes of exercise training) также отмечено, что повышенная плазменная концентрация галектина-3 ассоциировалась с более высоким ФК СН по NYHA, повышенным уровнем креатинина плазмы [8]. Известно, что нарушение функции почек играет важную роль в патогенезе СН и является предиктором неблагоприятного прогноза заболевания [9, 10]. Полученные результаты, возможно, отражают наличие острого повреждения почек или почечной дисфункции у пациентов с ИМпСТ. Является ли галектин-3 маркером почечной дисфункции или его повышение определяется нарушением экскреции почками – пока не установлено.

Оцененный на 10–14-е сутки ИМпСТ уровень галектина-3 показал высокую ценность в определении группы высокого сердечно-сосудистого риска – с наличием в анамнезе перенесенного ИМ, ОНМК, ЧКВ, а также с наличием сопутствующей АГ и СД, при этом коррелируя с показателями липидограммы и ФВ ЛЖ.

Наши выводы соответствуют данным литературы о более высоких значениях данного биомаркера у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском [11, 12]. В исследовании Jennifer E. с соавт. впервые приводятся данные об ассоциации галектина-3 с риском возникновения новых случаев СН у практически здоровых лиц [12]. К подобному выводу пришли и другие исследователи, показавшие, что высокий уровень галектина-3 у пациентов с ИМ может быть прогностическим фактором в отношении риска развития СН и он ассоциирован с уровнем лейкоцитов, креатинина и ФВ ЛЖ [13].

В нашем исследовании при оценке тяжести ОСН по Killip данный биомаркер не показал значимых различий, возможно, из-за ограничений, связанных с выборкой пациентов. Однако в литературе существуют данные о наличии связи между высоким уровнем галектина-3 и классом ОСН по Killip, нестабильностью гемодинамики с необходимостью применения внутриаортальной баллонной контрпульсации (ВАБК) и высоким риском по шкале CADILLAC у пациентов с ИМ, подвергшихся первичному ЧКВ [13].

Данные литературы о связи уровня галектина-3 с показателями, характеризующими сократительную

функцию миокарда, противоречивы. В упомянутой выше работе по изучению галектина-3 у пациентов с ИМ [13], проведенный ROC-анализ показал, что уровень галектина-3  $\geq 7,67$  нг/мл – мощный предиктор дисфункции ЛЖ (ФВ менее 40%) с чувствительностью 62,8% и специфичностью 81,7%. Результаты нашего исследования также продемонстрировали в 4 раза более высокие значения галектина-3 у пациентов со сниженной ФВ ЛЖ.

В этой связи вполне логичными могут показаться данные экспериментальных исследований. На моделях сердца крыс, например, было показано, что интраперикардальное введение галектина-3 здоровым крысам приводило к значительному разрастанию коллагена I в кардиомиоцитах, увеличению массы миокарда по сравнению с инфузией плацебо и в итоге – к снижению ФВ. Таким образом, было показано, что галектин-3 принимает прямое участие в процессе кардиального фиброзирования и развития СН [14, 15].

В противовес этому выступают результаты исследования Дуболазовой Ю. В., с участием 60 пациентов с СН с сохраненной ФВ (СН-СФВ) и сниженной ФВ, согласно результатам которого уровень галектина-3 в сыворотке крови у лиц с СН-СФВ достоверно превышал таковой у пациентов с СН со сниженной ФВ и имел корреляцию с ФВ ( $p < 0,05$ ), что, возможно, свидетельствует о более выраженном фиброзе миокарда у пациентов с СН-СФВ, приводящем у них к прогрессированию диастолической дисфункции. При этом автор рекомендует совместное определение уровня натрийуретических пептидов,

а именно N-терминального отрезка мозгового натрийуретического пептида (Nt-proBNP) и галектина-3 в сыворотке крови, что помогает установить тип СН, позволяет уточнить ее тяжесть, оценить эффективность проводимой терапии, прогноз больного и риск развития у него неблагоприятного исхода [16].

Исследуемая в настоящей работе группа пациентов максимально была подвергнута реваскуляризации миокарда. Данный факт не позволяет провести анализ влияния эффективной реперфузии на концентрацию галектина-3. Однако известно, что концентрация галектина-3 вряд ли может быть использована в качестве косвенного критерия эффективности реперфузии [17]. В литературе есть данные о том, что уровень галектина-3 не был связан с частотой встречаемости инфарктсвязанной артерии, кровотока по ТИМ1 до ЧКВ, протяженности поражения, степени стеноза симптомзависимой артерии, минимальному и должному диаметру просвета сосуда до и после ЧКВ, остаточному стенозу после ЧКВ, имплантации стента и последующего кровотока по ТИМ1. Однако у пациентов в группе с высоким уровнем галектина-3 чаще встречалось многососудистое поражение [13]. Наш анализ также подтвердил эти данные.

Таким образом, результаты настоящего исследования показали возможность использования уровня галектина-3 для оценки клинической тяжести у больных ИМ. Вместе с тем данный вопрос, разумеется, требует более детального и глубокого анализа.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Murray CJ, Lopez AD. Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global burden of disease study. *Lancet*. 1997 May 17;349 (9063):1436–42.
- Chen JS, Ko WJ, Yu HY et al. Analysis of the outcomes for patients experiencing myocardial infarction and cardiopulmonary resuscitation refractory to conventional therapies necessitating extracorporeal life support rescue. *Crit Case Med*. 2006 Apr;34 (4):950–7.
- ВНОК при участии МЗ и Социального развития. Национальные рекомендации по диагностике и лечению больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST ЭКГ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2007;6 (8 прил 1):1–66.
- Васильева О. А., Якушева В. Д., Рязанцева Н. В., Новицкий В. В. Возможности использования галектина-3 в лабораторной диагностике. *Клинико-лабораторный консилуум*. 2011;2:12–5.
- Grandin EW, Jarolim P, Murphy SA et al. Galectin-3 and the development of HF after Acute Coronary Syndrome: pilot experience from PROVE IT-TIMI 22. *Clin Chemistry*. 2012 Jan;58 (1):267–73.
- De Boer RA, Voors AA, Muntendam P et al. Galectin-3: a novel mediator of heart failure development and progression. *Eur J Heart Fail*. 2009 Sep;11 (9):811–7.
- Shah RV, Chen-Tournoux AA, Picard MH et al. Galectin-3, cardiac structure and function, and long-term mortality in patients with acutely decompensated heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2010 Aug;12 (8):826–32.
- Felker GM, Fiuzat M, Shaw LK et al. Galectin-3 in ambulatory patients with heart failure: results from the HF-ACTION study. *Circ Heart Fail*. 2012 Jan;5 (1):72–8.
- Henderson NC, Mackinnon AC, Farnworth SL et al. Galectin-3 expression and secretion links macrophages to the promotion of renal fibrosis. *Am J Pathol*. 2008 Feb;172 (2):288–98.
- Sasaki S, Bao Q, Hughes RC. Galectin-3 modulates rat mesangial cell proliferation and matrix synthesis during experimental glomerulonephritis induced by anti-Thy1.1 antibodies. *J Pathol*. 1999 Mar;187 (4):481–9.
- De Boer RA, van Veldhuisen DJ, Gansevoort RT et al. The fibrosis marker galectin-3 and outcome in general population. *J Intern Med*. 2012 Jul;272 (1):55–64.
- Ho JE, Liu C, Lyass A et al. Galectin-3, a marker of cardiac fibrosis, predicts incident heart failure in the community. *J Am Coll Cardiol*. 2012 Oct 2;60 (14):1249–56.
- Tsai TH, Sung PH, Chang LT et al. Value and level of galectin-3 in acute myocardial infarction patients undergoing primary percutaneous coronary intervention. *J Atheroscler Thromb*. 2012;19 (12):1073–82.
- Sharma UC, Pokharel S, van Brakel TJ et al. Galectin-3 marks activated macrophages in failure-prone hypertrophied hearts and contributes to cardiac dysfunction. *Circulation*. 2004 Nov 9;110 (19):3121–8.
- Sharma U, Rhaleb NE, Pokharel S et al. Novel anti-inflammatory mechanisms of N-Acetyl-Ser-Asp-Lys-Pro in hypertension-induced target organ damage. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2008 Mar;294 (3):H1226–32.
- Дуболазова Ю. В. Оценка клинического течения хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2012. – 24с.
- Ochieng J, Furtak V, Lukyanov P. Extracellular functions of galectin-3. *Glycoconj J*. 2004;19 (7-9):527–35.

МАТЕРИАЛ ПОСТУПИЛ В РЕДАКЦИЮ 26/11/2014

Чернявский А. М., Ефремова О. С., Рузматов Т. М., Эфендиев В. У.

ФГБУ «ННИИПК им. акад. Е. Н. Мешалкина» МЗ РФ, 630055, Новосибирск, ул. Речкуновская, д. 15

## ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ МЕДИКАМЕНТОЗНОГО И ХИРУРГИЧЕСКОГО МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ИБС С ВЫРАЖЕННОЙ ЛЕВОЖЕЛУДОЧКОВОЙ ДИСФУНКЦИЕЙ

УДК 616.127-005.4-036-085+089

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** ИБС, ЛЕЧЕНИЕ, ПРОГНОЗ, ХИРУРГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ

*Ссылка для цитирования:* Чернявский А. М., Ефремова О. С., Рузматов Т. М. и др. Оценка эффективности медикаментозного и хирургического методов лечения больных ИБС с выраженной левожелудочковой дисфункцией. Сердце: журнал для практикующих врачей. 2015;14 (3):145–152

### РЕЗЮМЕ

**Актуальность.** Вопрос определения оптимальной тактики лечения больных ИБС с низкой ФВ ЛЖ остается открытым. **Цель.** Сравнить эффективность медикаментозного и хирургического методов лечения больных ИБС с ФВ ЛЖ  $\leq 35\%$ . **Материалы и методы.** Проспективное рандомизированное исследование 80 больных ИБС с ФВ ЛЖ  $\leq 35\%$ . 40 пациентов получали оптимальную медикаментозную терапию, 40 пациентам была выполнена операция коронарного шунтирования (КШ). Оценка клинического статуса и ЭхоКГ параметров выполнена исходно, перед выпиской, через 1, 3 года и 7 лет. **Результаты.** В течение 7 лет обе методики способствовали улучшению клинического состояния пациентов. Преимущество КШ сохранялось в первые 3 года. Госпитальная летальность выявлена только при хирургическом методе лечения (7,5%). В отличие от оптимальной медикаментозной терапии КШ обусловило значительное улучшение ЭхоКГ параметров в течение первого года наблюдения. С 3-го года в обеих группах отмечались признаки прогрессирования ремоделирования ЛЖ.

Chernyavsky A. M., Efremova O. S., Ruzmatov T. M., Efendiev V. U.

Federal State Budgetary Institution, “Academician E. N. Meshalkin Novosibirsk Research Institute of Circulatory Pathology” of the RF Ministry of Health Care, Rechkunovskaya 15, Novosibirsk 630055

### EVALUATING THE EFFICACY OF DRUG AND SURGERY METHODS IN TREATMENT OF IHD PATIENTS WITH PRONOUNCED LEFT VENTRICULAR DYSFUNCTION

**KEYWORDS:** CAD, TREATMENT, PROGNOSIS, SURGICAL METHODS

*For citation:* Chernyavsky A. M., Efremova O. S., Ruzmatov T. M. et al. Evaluating the efficacy of drug and surgery methods in treatment of IHD patients with pronounced left ventricular dysfunction. Russian Heart Journal. 2015;14 (3):145–152

### SUMMARY

**Background.** Determination of the optimum tactics for treatment of IHD patients with low LV EF is still an open issue. **Aim.** To compare efficacy of drug and surgical methods of treatment in IHD patients with LV EF  $\leq 35\%$ . **Materials and methods.** This prospective, randomized study included 80 IHD patients with LV EF  $\leq 35\%$ . 40 patients received an optimum drug therapy, and 40 patients underwent the coronary bypass (CB) surgery. Evaluation of the clinical status and EchoCG parameters was performed at baseline, before discharge from the hospital, and at 1, 3 and 7 years. **Results.** For 7 years, both treatments provided improvement of the patients' clinical condition. CB proved superior in the first 3 years. In-hospital mortality was observed only with the surgical treatment (7.5%). As distinct from the optimum drug treatment, CB provided a considerable improvement of EchoCG parameters in the first year of follow-up. Beginning from the third year, both groups showed signs of progressive LV remodeling.

В настоящее время успехи в лечении пациентов с острым ИМ привели к увеличению числа больных, выживших после больших и даже повторных ИМ, повлекших за собой выраженное ремоделирование и значительные нарушения функции ЛЖ. В связи с этим возросло число пациентов с признаками хронической недостаточности кровообращения [1].

Такие международные рандомизированные многоцентровые исследования, как Veterans Administration Study, European Cooperative Study and Coronary Artery Surgery Study, продемонстрировали, что прямая реваскуляризация миокарда является эффективным методом лечения больных ИБС с дисфункцией миокарда ЛЖ [2–4], однако далеко небезопасным.

За последние два десятилетия также отмечены значительные изменения в медикаментозной терапии ИБС, осложненной СН (CONSENSUS, 1987 г. [5], SOLVD-T, 1991 г. [6], DIG, 1997 г. [7], CIBIS-II, 1997 г. [8], MERIT-HF, 1999 г. [9], RALES, 1999 г. [10], VAL-HeFT, 2001 г. [11], COPERNICUS, 2001 г. [12], CHARM-Alternative, 2003 г. [13], CHARM-Added, 2003 г. [14], SENIORS, 2005 г. [15], GISSI-HF, 2008 г. [16] и т. д.).

В связи с вышесказанным вопрос с определением оптимальной тактики лечения данной категории пациентов в настоящее время сохраняется открытым.

Цель исследования: оценить эффективность медикаментозного и хирургического методов лечения больных ИБС с выраженной левожелудочковой недостаточностью на основе клинико-инструментального обследования и анализа объективных параметров.

### Материалы и методы

С 2005 по 2012 г. в Центре хирургии аорты и коронарных артерий ФГБУ «ННИИПК им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздрава РФ обследовано 80 больных ИБС с выраженной дисфункцией миокарда ЛЖ (ФВ ЛЖ < 35%). Методом рандомизации [17] все пациенты были разделены на две группы в зависимости от применяемого лечения: 1 группа – 40 пациентов, которые получали оптимальную медикаментозную терапию, 2 группа – 40 пациентов, которым была выполнена операция коронарного шунтирования (КШ) в условиях искусственного кровообращения по общепринятой методике с последующим приемом поддерживающей терапии.

Критерии исключения из исследования: возраст старше 75 лет, ФВ ЛЖ ≤ 35%, выраженная патология клапанного аппарата сердца, ОКС, поражение ствола левой коронарной артерии, острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), СД, выраженная почечно-печеночная недостаточность, хроническая обструктивная болезнь легких, онкологические заболевания.

Демографические характеристики исследуемых пациентов представлены в таблице 1. По распространенности и количеству перенесенных ИМ группы не имели достоверно значимых отличий (табл. 2).

Одним из основных показателей данного исследования был клинико-функциональный статус пациентов. В соответствии с критериями Американского и Европейского обществ кардиологов оценивался характер болевого синдрома [18, 19]. Для типичной стенокардии считали патогномо-

ничным: характерную давящую, сжимающую боль за грудной, провоцируемую физической или психоэмоциональной нагрузкой, облегчаемую приемом нитроглицерина. Оценку ФК ХСН проводили в соответствии с классификацией Нью-Йоркской ассоциации сердца (НУНА, 1964).

Всем пациентам исследуемых групп выполнялась трансторакальная ЭхоКГ. Были оценены следующие показатели процесса ремоделирования ЛЖ: индекс конечно-диастолического размера (ИКДР) ЛЖ, индекс конечно-диастолического объема (ИКДО) ЛЖ, индекс конечно-систолического объема (ИКСО) ЛЖ, ФВ ЛЖ, систолическое давление в легочной артерии (СДЛА), интегральный систолический индекс ремоделирования (ИСИР). ИСИР – это важный критерий оценки геометрических особенностей ремоделирования ЛЖ, который отражает соотношение сократительной функции и сферификации ЛЖ: ФВ ЛЖ/систолический индекс сферичности (ИСсист = КСР ЛЖ/продольный размер ЛЖ в систолу). Индекс сферичности варьирует от 1 (эллипс) до 0 (сфера) [20]. В норме ЛЖ имеет эллипсоидную или коническую форму, при нормальной ФВ ЛЖ индекс сферичности равен  $0,78 \pm 0,4$ ; при постинфарктном моделировании и выраженной дилатации ЛЖ приобретает шаровидную или сферическую форму, показатель индекса сферичности уменьшается [21]. Снижение ИСИР свидетельствует о неблагоприятном прогнозе ремоделирования ЛЖ у больных ИБС с выраженной дисфункцией миокарда ЛЖ [22].

Всем пациентам, включенным в исследование, была выполнена селективная коронарография. Для оценки тяжести поражения коронарного русла использовалась шкала Syntax. При сравнительном анализе данных коронарографии у пациентов 1-й (медикаментозное лечение) и 2-й (хирургическое лечение) групп по тяжести поражения коронарного русла статистически значимых различий не выявлено (табл. 3).

В объеме комплексного обследования пациентов во внимание была принята сопутствующая патология пациентов, которая в подавляющем количестве случаев носила множественный характер, что усугубляло течение основного заболевания. Статистически значимых различий по характеру и тяжести сопутствующей патологии пациентов двух групп получено не было (табл. 4).

После выполненного комплексного обследования пациентам второй (хирургической) группы была выполнена

Таблица 1. Демографическая характеристика пациентов

Показатели	Медикаментозная группа (n=40)	Хирургическая группа (n=40)	P
Возраст, годы	58,0 (52,0; 64,5)	59,0 (54,5; 64,5)	0,501
Пол:			
• мужской	34 (85,0%)	33 (82,5%)	0,762
• женский	6 (15,0%)	7 (17,5%)	0,762

Таблица 2. Распределение пациентов двух групп в зависимости от глубины и количества ИМ

Показатели	Группа ОМТ (n=40)	Группа КШ (n=40)	P
ПИКС	40 (100,0%)	40 (100,0%)	1,000
Q-позитивный ИМ	38 (95,0%)	39 (97,5%)	0,556
Q-негативный ИМ	2 (5,0%)	1 (2,5%)	0,556
Повторный ИМ в анамнезе	21 (52,5%)	18 (45,0%)	0,502

ПИКС – постинфарктный кардиосклероз

Таблица 3. Данные селективной коронарографии

Поражение коронарного русла	1 группа (n=40)	2 группа (n=40)	P
Однососудистое, n (%)	6 (15,0)	5 (12,5)	0,745
Двухсосудистое, n (%)	17 (42,5)	11 (27,5)	0,159
Трехсосудистое, n (%)	17 (42,5)	24 (60,0)	0,117
Шкала SYNTAX	23,3 (14,0; 26,8)	24,0 (17,5; 33,3)	0,262

Таблица 4. Характеристика сопутствующей патологии пациентов исследуемых групп

Сопутствующая патология	Группа медикаментозного лечения (n=40)		Группа хирургического лечения (n=40)		p
	Абс.	%	Абс.	%	
Артериальная гипертензия	19	47,5	27	67,5	0,071
• I степени	1	2,5	3	7,5	0,304
• II степени	10	25,0	8	20,0	0,592
• III степени	8	20,0	16	40,0	0,051
ХНМК	28	70,0	24	60,0	0,348
• I степени	11	27,5	9	22,5	0,605
• II степени	2	5,0	1	2,5	0,556
• III степени	13	32,5	13	32,5	1,000
• IV степени	2	5,0	1	2,5	0,556
Нарушения ритма сердца	28	70,0	19	47,5	0,041
Бронхо-легочные заболевания	5	12,5	8	20,0	0,363
ХПН	10	25,0	7	17,5	0,412
• I степени	6	15,0	4	10,0	0,499
• II степени	3	7,5	2	5,0	0,644
• III степени	1	2,5	1	2,5	1,000
Патология желудочно-кишечного тракта	27	67,5	25	62,5	0,639
Нарушения углеводного обмена	7	17,5	3	7,5	0,176
• СД 2 типа	6	15,0	2	5,0	0,136
• НТУ	1	2,5	1	2,5	1,000
Ожирение	20	50,0	22	55,0	0,654

ХНМК – хроническая недостаточность мозгового кровообращения

операция коронарного шунтирования (КШ) по стандартной методике в условиях искусственного кровообращения.

Оценка клинического статуса, а также ЭхоКГ параметров ЛЖ была выполнена исходно, на госпитальном этапе (перед выпиской из стационара), а также в отдаленном периоде – через 1, 3 года и 7 лет наблюдения.

Статистическая обработка данных исследования проведена средствами интегрированной статистической системы Statistica 6,0. Количественные переменные представлены как медианы и квартильные интервалы (25 и 75%). Для оценки достоверности различий между независимыми группами был использован U-критерий Манна-Уитни, между зависимыми группами – метод ANOVA Фридмана, критерий Вилкоксона. Для оценки достоверности различий качественных признаков независимых групп использовался критерий  $\chi^2$ , зависимых групп – критерий Макнемара, W-критерий Вилкоксона. В качестве достоверных считали результаты при достижении уровня значимости  $p < 0,05$ .

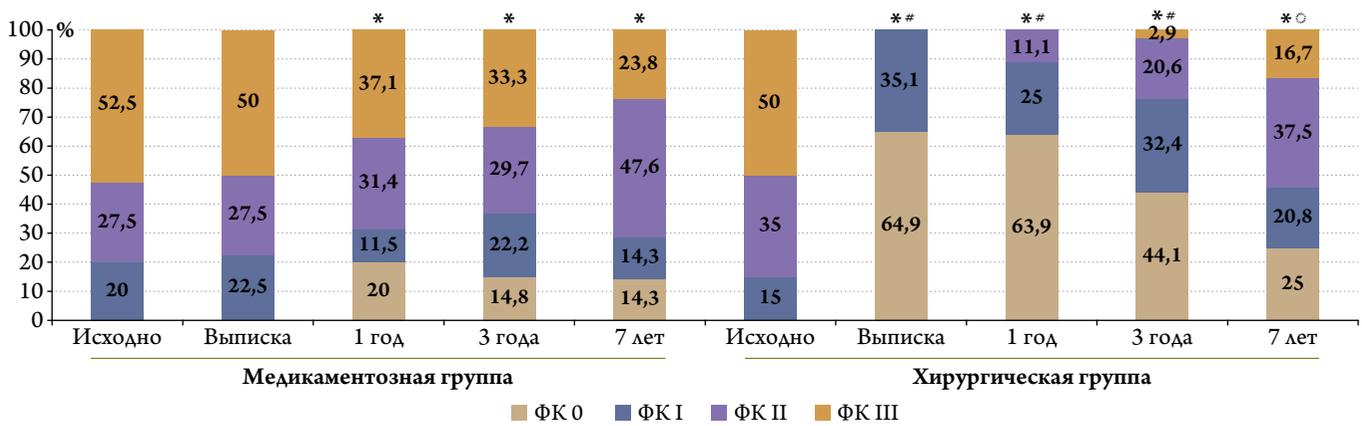
### Результаты

Распределение ФК стенокардии напряжения (по CCS, 1976) пациентов двух групп на исходном этапе исследования представлено на рисунке 1, статистически значимых межгрупповых отличий не отмечено ( $p < 0,05$ ). Распределение ФК ХСН на исходном этапе исследования представлено на рисунке 2, статистически значимых межгрупповых различий также не выявлено ( $p < 0,05$ ).

Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов, рекомендациям Американской ассоциации

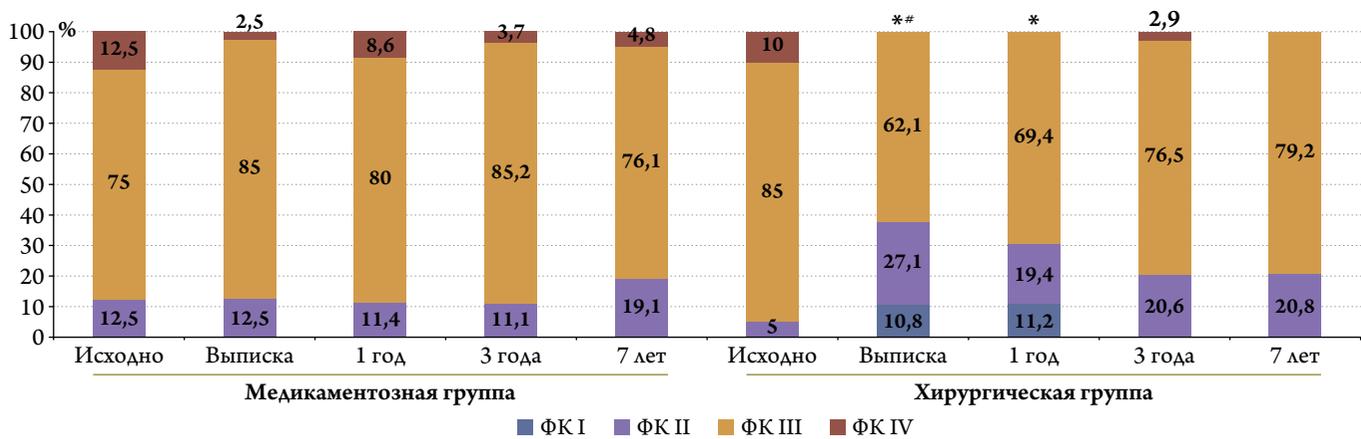
сердца и Американского колледжа кардиологов [18, 19, 23], всем пациентам, входящим в исследование, назначалась оптимальная медикаментозная терапия (ОМТ) (табл. 5).

Контрольное обследование пациентов выполнялось в конце госпитального этапа (перед выпиской из стационара). Положительная динамика клинического состояния отмечалась в обеих группах пациентов, но достоверно лучшие результаты были получены после хирургической реваскуляризации миокарда. Так, в первой (медикаментозной) группе отмечалось статистически незначимое уменьшение числа пациентов с III ФК стенокардии напряжения на 2,5%, во второй (хирургической) группе – появление пациентов без симптомов стенокардии в 64,9% случаев и отсутствие пациентов со II и III ФК стенокардии напряжения (рис. 1). Межгрупповой сравнительный анализ выявил значимые различия в числе пациентов, свободных от симптомов стенокардии, пациентов со II и III ФК стенокардии напряжения ( $p = 0,001$ ). Статистически значимое уменьшения ФК ХСН отмечено только во 2 группе пациентов за счет появления пациентов с I ФК в 10,8% случаев, уменьшением числа пациентов с III ФК в 22,9% случаев ( $p = 0,005$ ) и отсутствием пациентов с IV ФК (рис. 2). Межгрупповой сравнительный анализ выявил значимые различия в численности пациентов с высоким ФК ХСН (III, IV ФК), большинство из которых было в первой группе ( $p = 0,007$ ). Госпитальная летальность наблюдалась только во 2-й группе – 3 пациента, причинами смерти были острая СН (2 случая) и острое нарушение мозгового кровообращения у одного пациента в первые сутки после КШ.



\* – p<0,05 по отношению к исходным значениям; <sup>o</sup> – p<0,05 по отношению к предыдущему этапу; # – p<0,05 по отношению к медикаментозной группе на соответствующем этапе

Рисунок 1. Распределение ФК стенокардии напряжения внутри групп



\* – p<0,05 по отношению к исходным значениям; # – p<0,05 по отношению к медикаментозной группе на соответствующем этапе

Рисунок 2. Распределение ФК ХСН внутри групп

Через один год наблюдения в сравнении с исходными данными в обеих группах отмечалась значительная положительная динамика клинического статуса пациентов: в 1-й группе за счет появления 20% пациентов без симптомов стенокардии и статистически значимого уменьшения числа пациентов с III ФК стенокардии напряжения ( $p=0,011$ ), а во 2-й группе – за счет появления пациентов без симптомов стенокардии в 63,9% случаев, уменьшения числа пациентов со II ФК стенокардии напряжения на 24% ( $p=0,001$ ) и отсутствия пациентов с III ФК. Межгрупповой анализ выявил статистически значимые различия по числу пациентов без симптомов стенокардии ( $p=0,001$ ), большинство из которых было во 2-й группе, по числу пациентов со II ( $p=0,036$ ) и III ФК стенокардии напряжения ( $p=0,001$ ), которые были в 1-й группе. Динамики ФК ХСН в медикаментозной группе отмечено не было, а в хирургической группе отмечалась положительная динамика за счет появления пациентов с I ФК ХСН в 11,2% случаев, уменьшения числа пациентов с III ФК ХСН на 15,6% ( $p=0,031$ ) и отсутствия пациентов с IV ФК. Межгрупповых различий в ФК ХСН не отмечено. Через 1 год наблюдения леталь-

ность в группе медикаментозного лечения – 5 (12,5%) случаев, в группе хирургического лечения – 4 (10,0%) случая. Общая актуарная выживаемость на протяжении периода наблюдения для медикаментозной группы составила 87,5%, для хирургической группы – 90,0% ( $p=0,829$ ).

Через 3 года в группе медикаментозного лечения в сравнении с исходными данными отмечалась статистически значимая положительная динамика в появлении пациентов без симптомов стенокардии в 14,8% случаев ( $p=0,047$ ) и уменьшении числа пациентов с III ФК стенокардии напряжения на 19,2% случаев ( $p=0,041$ ) (рис. 1). В группе хирургического лечения в сравнении с исходными данными сохранялась положительная динамика в отношении наличия пациентов без симптомов стенокардии в 44,4% случаев ( $p=0,001$ ), уменьшении числа пациентов с I ФК стенокардии напряжения в 17,4% случаев ( $p=0,003$ ) и уменьшении числа пациентов с III ФК стенокардии напряжения на 47,1% ( $p=0,001$ ) (рис. 1). Межгрупповой сравнительный анализ выявил значимое различие по числу пациентов, свободных от симптомов стенокардии ( $p=0,014$ ), превалирующее число которых было во 2-й группе, и числу паци-

Таблица 5. Спектр медикаментозной терапии по основному заболеванию пациентов исследуемых групп

Препарат	Группа медикаментозного лечения (n=40)		Группа хирургического лечения (n=40)		P
	Абс.	%	Абс.	%	
Антиагрегант*	40	100,0	40	100,0	1,000
Гиполипидемические препараты**	38	95,0	37	92,5	0,796
β-АБ	32	80,0	37	92,5	0,104
Нитрат	34	85,0	36	90,0	0,499
иАПФ	35	87,5	32	80,0	0,363
АРА	3	7,5	3	7,5	1,000
Антагонист альдостерона	36	90,0	34	85,0	0,499
Диуретик	18	45,0	35	87,5	0,001
Сердечный гликозид	5	12,5	1	2,5	0,089
Антиаритмик III класса	5	12,5	3	7,5	0,456
Антикоагулянт	8	20,0	3	7,5	0,104
Цитопротектор	31	77,5	26	65,0	0,216

\* – в качестве антиагреганта принимали ацетилсалициловую кислоту в дозе 125 мг; \*\* – в качестве гиполипидемических препаратов использовались Розувастатин, Аторвастатин, Симвастатин в дозах, достигающих целевого уровня ЛПНП < 2,0 ммоль/л

Таблица 6. ЭхоКГ показатели пациентов исследуемых групп

	Показатели	Исходно	Госпитальный этап	Через 1 год	Через 3 года	Через 7 лет
Медикаментозная группа	ИКДР ЛЖ, см/м <sup>2</sup>	3,2 (2,9; 3,6)	3,2 (3,0; 3,5)	3,1 (3,0; 3,4)	3,3 (3,1; 3,5)**	3,6 (3,2; 3,9)**
	ИКДО ЛЖ, мл/м <sup>2</sup>	103,2 (89,9; 132,4)	102,9 (88,9; 131,8)	102,6 (86,1; 132,2)	108,8 (96,2; 132,1)**	129,5 (115,3; 143,4)**
	ИКСО ЛЖ, мл/м <sup>2</sup>	72,1 (58,4; 107,5)	70,3 (57,2; 94,3)	69,8 (55,9; 85,6)	85,2 (72,0; 104,6)**	107,8 (93,4; 122,5)**
	ФВ ЛЖ, %	31,0 (22,0; 33,8)	30,9 (22,7; 32,8)	29,0 (23,1; 34,0)	27,0 (23,1; 29,0)**	23,8 (19,0; 29,0)**
	СДЛА, мм рт. ст.	42 (34,5; 53,5)	41,4 (32,8; 52,1)	40,8 (34,0; 50,0)	50,0 (48,0; 55,0)**	60,0 (55,0; 62,0)**
	ИСИР	45,5 (32,8; 51,1)	45,3 (33,1; 51,7)	45,6 (32,6; 54,1)	44,4 (36,5; 49,4)	42,8 (37,4; 50,4)**
Хирургическая группа	ИКДР ЛЖ, см/м <sup>2</sup>	3,2 (2,8; 3,4)	3,1 (2,6; 3,5)	3,1 (2,7; 3,4)	3,2 (2,8; 3,4)*	3,6 (3,3; 3,7)*
	ИКДО ЛЖ, мл/м <sup>2</sup>	109,8 (92,4; 120,4)	107,5 (92,0; 118,4)	105,1 (90,5; 122,3)	112,6 (95,0; 125,2)*	123,8 (116,9; 132,7)**
	ИКСО ЛЖ, мл/м <sup>2</sup>	70,5 (60,3; 87,2)	68,2 (55,2; 84,1)#	67,9 (53,0; 80,5)#	84,6 (62,9; 111,0)*	101,0 (95,5; 105,7)**
	ФВ ЛЖ, %	32,0 (24,8; 35,0)	34,9 (28,6; 39,0)**	35,4 (30,5; 41,5)**	30,5 (28,0; 36,0)**	25,2 (22,0; 28,0)**
	СДЛА, мм рт. ст.	38 (34,5; 45,5)	34,6 (29,5; 37,5)**	35,0 (30,0; 38,0)**	42,0 (40,0; 50,0)**	59,5 (57,0; 63,0)**
	ИСИР	44,4 (38,9; 54,8)	50,2 (46,1; 60,9)**	55,7 (44,9; 61,4)**	51,9 (43,0; 61,5)**	44,2 (37,1; 50,5)**

# – p<0,05 по отношению к исходным значениям; \* – p<0,05 по отношению к значениям предыдущего этапа;

\* – p<0,05 по отношению к медикаментозной группе на соответствующем этапе.

ентов с III ФК, большее число которых было в 1-й группе (p=0,001). Какой-либо динамики ФК ХСН в сравнении с исходными данными не было отмечено ни в одной из групп. Следовательно, в хирургической группе в сравнении с госпитальным этапом отмечалась некоторая отрицательная динамика в увеличении числа пациентов с III ФК ХСН на 15,8% (p=0,276) и в появлении пациентов с IV ФК ХСН в 3,7% случаях (рис. 2). Межгрупповых значимых различий по ФК ХСН не выявлено. К концу 3-го года наблюдения летальность в медикаментозной группе составила 13 (32,5%) случаев, в хирургической группе – 6 (15,0%) случаев. Общая актуарная трехлетняя выживаемость для медикаментозной группы составила 67,5%, для хирургической группы – 85,0%, что не имело статистически значимого отличия (p=0,121).

На итоговом этапе исследования (7 лет) в медикаментозной группе в сравнении с предыдущим этапом исследования отмечалась статистически незначимая отрицательная динамика ФК стенокардии напряжения за счет увеличения числа

пациентов со II ФК на 17,9% (p=0,172). Однако в сравнении с исходными данными сохранялась стойкая положительная динамика в появлении пациентов, свободных от стенокардии в 14,3% случаев, и уменьшении числа пациентов с III ФК стенокардии напряжения на 28,7% (p=0,003) (рис. 1). В хирургической группе в сравнении с предыдущим этапом исследования отмечалась отрицательная динамика в уменьшении числа пациентов без симптомов стенокардии на 19,4% (p=0,012), увеличения числа пациентов со II ФК стенокардии на 16,9% (p=0,018) и увеличения числа пациентов с III ФК стенокардии напряжения на 13,8% (p=0,072). Вместе с тем в сравнении с исходными данными сохраняется стойкий положительный эффект прямой реваскуляризации миокарда в виде появления пациентов без симптомов стенокардии в 25,5% случаев и значимого уменьшения числа пациентов с III ФК стенокардии напряжения на 33,3% (p=0,001) (рис. 1). Межгрупповых различий на данном этапе исследования по ФК стенокардии не выявлено. Каких-либо

статистически значимых различий ФК ХСН в сравнении как с предыдущим этапом обследования, так и с исходными данными не получено в обеих группах пациентов (рис. 2). Межгрупповой анализ также не выявил значимых различий на данном этапе исследования. К концу 7-го года исследования летальность в медикаментозной группе составила 19 (47,5%) случаев, в хирургической группе – 16 (40,0%) случаев. Общая актуарная выживаемость к концу 7 года наблюдения для группы медикаментозной терапии составила 52,5%, для группы хирургического лечения – 60,0%, что не имело статистически значимого отличия ( $p=0,275$ ).

Исходно ЭхоКГ показатели пациентов двух групп не имели статистически значимых отличий (табл. 6). Выраженные изменения параметров гемодинамики и геометрии ЛЖ характеризовали тяжесть заболевания пациентов на исходном этапе.

На госпитальном этапе перед выпиской из стационара пациентам выполнена повторная ЭхоКГ. В 1 группе пациентов не было отмечено статистически значимой динамики ЭхоКГ показателей. Во 2 группе пациентов выявлено статистически значимое снижение ИКСО ЛЖ ( $p=0,018$ ) и СДЛА ( $p=0,032$ ), а также статистически значимое увеличение ФВ ЛЖ ( $p=0,005$ ) и ИСИР ( $p=0,014$ ), что говорило о положительном эффекте хирургической реваскуляризации миокарда. Межгрупповой анализ выявил статистически значимые различия ФВ ЛЖ ( $p=0,001$ ), СДЛА ( $p=0,002$ ) и ИСИР ( $p=0,003$ ), лучшие показатели были в группе хирургического лечения (табл. 6). Данный факт демонстрирует преимущество хирургической реваскуляризации.

Через 1 год наблюдения данные ЭхоКГ в сравнении с исходными данными в медикаментозной группе значимо не изменились. В хирургической группе отмечалась отчетливая положительная динамика: статистически значимое уменьшение ИКСО ЛЖ ( $p=0,015$ ), СДЛА ( $p=0,045$ ), статистически значимое увеличение ФВ ЛЖ ( $p=0,003$ ) и ИСИР ( $p=0,002$ ). Межгрупповые различия касались ФВ ЛЖ ( $p=0,028$ ), СДЛА ( $p=0,005$ ) и ИСИР ( $p=0,003$ ), лучшие значения были в группе хирургического лечения (табл. 6).

Контрольная ЭхоКГ, выполненная через 3 года наблюдения, продемонстрировала отрицательную динамику в обеих группах пациентов. В 1 группе пациентов отмечалось статистически значимое увеличение ИКДР ЛЖ ( $p=0,008$ ), ИКДО ЛЖ ( $p=0,003$ ), ИКСО ЛЖ ( $p=0,001$ ), СДЛА ( $p=0,001$ ), а также статистически значимое уменьшение ФВ ЛЖ ( $p=0,009$ ) и незначимое ИСИР в сравнении с исходными данными. Во 2 группе было статистически значимое увеличение СДЛА ( $p=0,007$ ) и снижение ИСИР ( $p=0,017$ ), остальные показатели ЭхоКГ не имели статистически значимых отличий от исходного уровня. При этом отмечалась отрицательная динамика в сравнении с предыдущим этапом исследования: статистически значимое увеличение ИКДО ЛЖ ( $p=0,001$ ), ИКСО ЛЖ

( $p=0,001$ ), СДЛА ( $p=0,003$ ) и статистически значимое уменьшение ФВ ЛЖ ( $p=0,003$ ). Межгрупповой анализ выявил статистически значимые отличия по ИКДР ЛЖ ( $p=0,045$ ), ФВ ЛЖ ( $p=0,001$ ), СДЛА ( $p=0,001$ ) и ИСИР ( $p=0,003$ ), лучшие показатели были в группе хирургического лечения, сохранялось некоторое преимущество на данном этапе исследования хирургической реваскуляризации миокарда перед медикаментозной терапией (табл. 6).

На итоговом этапе исследования (7 лет) вне зависимости от применяемой тактики лечения анализ ЭхоКГ картины демонстрировал прогрессирующее ремоделирование сердца. В медикаментозной группе в сравнении с предыдущим этапом исследования отмечалось прогрессирующее статистически значимое увеличение ИКДР ЛЖ ( $p=0,019$ ), ИКДО ЛЖ ( $p=0,0015$ ), ИКСО ЛЖ ( $p=0,007$ ), СДЛА ( $p=0,001$ ) и статистически значимое уменьшение ФВ ЛЖ ( $p=0,001$ ) и ИСИР ( $p=0,011$ ). Все указанные ЭхоКГ показатели были статистически хуже исходного уровня ( $p<0,01$ ). В хирургической группе в сравнении с предыдущим этапом исследования выявлено статистически значимое увеличение ИКДР ЛЖ ( $p=0,001$ ), ИКДО ЛЖ ( $p=0,034$ ), ИКСО ЛЖ ( $p=0,018$ ), СДЛА ( $p=0,001$ ), а также статистически значимое уменьшение ФВ ЛЖ ( $p=0,001$ ) и ИСИР ( $p=0,001$ ). В сравнении с исходными данными все показатели были статистически хуже ( $p<0,01$ ), за исключением ИСИР, уменьшение которого носило статистически незначимый характер. Межгрупповой анализ не выявил достоверных отличий на данном этапе исследования (табл. 6).

## Обсуждение

Полученные нами результаты обследования пациентов на госпитальном этапе согласуются с мнением других авторов о том, что хирургический подход к лечению коронарной болезни сердца с симптомами стенокардии и СН имеет преимущество по сравнению с медикаментозной терапией [24, 25]. Усовершенствование технических аспектов операции, рутинное использование аутоартериальных кондуитов, модификация искусственного кровообращения, улучшение методов защиты миокарда, а также анестезиологического обеспечения операции привело к увеличению числа оперированных пациентов высокого риска с благоприятным исходом [26]. Тем не менее госпитальная летальность выявлена нами только во 2 группе – 7,5%. По мнению многих авторов, госпитальная летальность при хирургической реваскуляризации миокарда больных ИБС с выраженной дисфункцией миокарда ЛЖ составляет 2–19% [27, 28].

Через один год наблюдения в обеих группах пациентов сохранялась положительная динамика клинической картины с преимуществом в группе хирургического лечения, а также регресс процесса ремоделирования после хирургической реваскуляризации миокарда с последующей

поддерживающей терапией. В работе В.А. Емельянова (2005) подтверждено положительное влияние иАПФ и  $\beta$ -АБ на процесс ремоделирования сердца при постинфарктном кардиосклерозе при их длительном применении. Автор подчеркивает, что самые быстрые и значительные положительные изменения показателей происходят в течение первых 6 месяцев лечения (это в основном скоростные и временные параметры) затем процесс несколько замедляется, но все-таки сохраняется дальнейшее положительное влияние медикаментов. Значительные изменения в архитектонике и геометрии сердца, напротив, выявляются, начиная с третьего месяца и далее [29].

Несмотря на проводимую многокомпонентную патогенетическую терапию, у всех включенных в исследование пациентов с выраженной дисфункцией миокарда ЛЖ к концу 3-го года наблюдения было отмечено прогрессирование постинфарктного ремоделирования сердца и клиники ХСН независимо от применяемого метода лечения. Одной из причин этого обстоятельства может быть неудовлетворительная приверженность к медикаментозному лечению. По данным Т.А. Шелковниковой (2007), установлено, что рекомендованную гипотензивную терапию в течение 3–5 лет после операции КШ принимают 70% пациентов, из которых только 51% эффективно контролирует свое АД. В отличие от пациентов с неэффективным контролем АД, через 3–5 лет после КШ при эффективном контроле АД достоверно реже диагностируется рецидив стенокардии, отмечается более высокая толерантность к физической нагрузке, в меньшей степени выражены процессы патологического ремоделирования ЛЖ, достоверно реже отмечается прогрессирование коронарного атеросклероза и стенозирование шунтов [30]. Тем не менее результаты 3-летнего этапа исследования демонстрируют сохраняющееся преимущество хирургической реваскуляризации миокарда перед оптимальной медикаментозной терапией коронарной недостаточности. Итоговый этап исследования свидетельствовал о прогрессировании заболевания (как клинической картины, так и ЭхоКГ параметров), несмотря на проводимое лечение. При этом отсутствовали какие-либо значимые межгрупповые отличия.

Как следует из литературных источников, наиболее репрезентативными исследованиями, посвященными сравнительному анализу двух методов лечения ИБС – хирургического и медикаментозного, были Coronary artery surgery study (CASS), European Coronary Surgery Study (ECSS) и Veterans Aging Cohort Study (VACS) [2–4]. Исследования показали, что у больных ИБС, подвергшихся операции, значительно меньше жалоб на приступы стенокардии, меньше необходимость приема антиангинальных средств, меньше ограничений физической активности, чем у больных, получающих консервативное лече-

ние. Однако несмотря на хорошее клиническое состояние, у большинства больных непосредственно после операции и в отдаленном периоде наблюдался рецидив стенокардии. Так, по данным CASS, через 5 лет после КШ приступов стенокардии не отмечалось в 63% случаев, через 10 лет – в 47% случаев. Причиной рецидивов стенокардии после операции являлось как прогрессирование ИБС, так и окклюзия или сужение шунта либо вследствие технических проблем (ранние случаи), либо в результате изнашивания шунта (поздние случаи). Очевидно, прогрессирование ИБС объясняется тем, что в исследованиях, в которых сравнивались продолжительность жизни больных, подвергшихся КШ, и больных, получавших медикаментозную терапию, не было установлено существенных преимуществ хирургического метода. Нет доказательств того, что АКШ удлиняет жизнь или снижает вероятность последующих ИМ, за исключением двух категорий больных ИБС: больных с сужением ствола левой КА и больных с тяжелым трехсосудистым поражением и сниженной функцией ЛЖ [31, 32]. Данный вывод основывается на данных мета-анализа 7 рандомизированных клинических исследований [33]. Однако в последнее время вышеуказанный тезис вызывает все больше сомнений и споров, т.к. медикаментозная терапия в соответствующих исследованиях была далеко не оптимальной; у большинства пациентов в этих клинических исследованиях ИБС не была тяжелой; анализ проводился в выборке intention-to-treat (но у 40% пациентов, получавших медикаментозную терапию, в итоге было выполнено КШ); только у 10% пациентов для КШ использовали внутреннюю грудную артерию, хотя использование одной [34, 35] или лучше двух [36] внутренних грудных артерий является самым важным фактором, определяющим прогноз после КШ [37]. Кроме того, в группу медикаментозной терапии также входили пациенты с I–II ФК стенокардии напряжения. Известно, что лечение сердечной недостаточности ишемического генеза при низком ФК стенокардии представляет проблему, учитывая отсутствие рандомизированных контролируемых исследований у этой тяжелой категории пациентов [38].

Таким образом, как хирургический метод лечения, так и медикаментозный способствовали улучшению клинического состояния пациентов на протяжении всего времени исследования. При этом преимущество хирургической реваскуляризации сохранялось в течение первых 3 лет. Тем не менее госпитальная летальность выявлена только в группе хирургического лечения. Но в отличие от медикаментозной терапии хирургический метод лечения способствовал значительному улучшению ЭхоКГ параметров в течение первого года наблюдения. В последующем в обеих группах пациентов отмечались признаки прогрессирования процесса ремоделирования ЛЖ несмотря на проводимую патогенетическую терапию.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Нечесова Т. А., Коробко И. Ю., Кузнецова Н. И. Ремоделирование левого желудочка: патогенез и методы оценки. Медицинские новости. 2008;11:7–14.
2. Chaitman BR, Ryan TJ, Kronmal RA et al. Coronary Artery Surgery Study (CASS): comparability of 10 year survival in randomized and randomizable patients. *J Am Coll Cardiol.* 1990 Nov;16 (5):1071–8.
3. Varnauskas E. Twelve-year follow-up of survival in the randomized European Coronary Surgery Study. *N Engl J Med.* 1988 Aug 11;319 (6):332–7.
4. Justice AC, Dombrowski E, Conigliaro J et al. Veterans Aging Cohort Study (VACS): Overview and description. *Med Care* 2006 Aug;44 (8 Suppl 2):S13–24.
5. The CONSENSUS Trial Study Group. Effects enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med.* 1987 Jun 4;316 (23):1429–35.
6. Effects of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med.* 1991 Aug 1;325 (5):293–302.
7. Ambrosy AP, Butler J, Ahmed A et al. The use of digoxin in patients with worsening chronic heart failure: reconsidering an old drug to reduce hospital admissions. *J Am Coll Cardiol.* 2014 May 13;63 (18):1823–32.
8. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomized trial. *Lancet.* 1999 Jan 2;353 (9146):9–13.
9. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet.* 1999 Jun 12;353 (9169):2001–7.
10. Kulbertus H. Study of the month. The RALES study (randomized aldactone evaluation study). *Rev Med Liege.* 1999 Sep;54 (9):770–2.
11. Cohn JN, Tognoni G. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *New Engl J Med.* 2001 Dec 6;345 (23):1667–75.
12. Krum H, Roecker EB, Mohacsi P et al. Effects of initiating carvedilol in patients with severe chronic heart failure: results from the COPERNICUS study. *JAMA.* 2003 Feb 12;289 (6):712–8.
13. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S et al. Effects of the candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left ventricular systolic function and intolerant to ACE inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet.* 2003 Sep 6;362 (9386):772–6.
14. McMurray JJ, Ostergren J, Sweedberg K et al. Effects of the candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left ventricular systolic function treated with an ACE inhibitor: the CHARM-Added trial. *Lancet.* 2003 Sep 6;362 (9386):767–71.
15. Shibata MC, Flather MD, Bohm M et al. Study of Effects Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalization in Seniors with Heart Failure (SENIORS). Rationale and design. *Int J Cardiol.* 2002 Nov;86 (1):77–85.
16. GISSI-HF investigators, Tavazzi L, Maggioni AP et al. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HT trial): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2008 Oct 4;372 (9645):1231–9.
17. Everitt BS, Pickles A. Statistical aspects of the design and analysis of clinical trials. – London: Imperial College Press, 2004. – 336 p.
18. Fox K, Garcia MA, Ardissino D et al. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2006 Jun;27 (1):1341–81.
19. Smith SC Jr, Blair SN, Bonow RO et al. AHA/ACC Scientific Statement: AHA/ACC guidelines for preventing heart attack and death in patients with atherosclerotic cardiovascular disease: 2001 update: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology. *Circulation.* 2001 Sep 26;104 (13):1577–9.
20. Di Mattia DG, Di Biasi P, Salati M et al. Surgical treatment of left ventricular post-infarction aneurysm with endoventriculoplasty: late clinical and functional results. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1999 Apr;15 (4):413–8.
21. Бурдина Е. Н., Шопин А. Н., Соболев А. В. и др. Различия в геометрии левого желудочка у здоровых лиц, оптимизация формы или начало ремоделирования. *Фундаментальные исследования.* 2010;3:30–6.
22. Волкова И. И. Ремоделирование сердца и сосудов при ишемической болезни сердца. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2010;4:96–8.
23. Рекомендации по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности (2005): рабочая группа Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2006;2 (2):71–101.
24. Shah PK. Preservation of cardiac extracellular matrix by passive myocardial restraint: an emerging new therapeutic paradigm in the prevention of adverse remodeling and progressive heart failure. *Circulation.* 2005 Aug 30;112 (9):1245–7.
25. Yamaguchi A, Adachi H, Kawahito K et al. Left ventricular reconstruction benefits patients with dilated ischemic cardiomyopathy. *Ann Thorac Surg.* 2005 Feb;79 (2):456–61.
26. Чернявский А. М., Марченко А. В., Караськов А. М. Хирургическое лечение ишемической болезни сердца, осложнённой сердечной недостаточностью. – Нск: Академическое издательство «Гео», 2010. – с. 85–91.
27. Алшибая М. М., Арутюнян В. Б., Коваленко О. А. др. Отдалённые результаты геометрической реконструкции левого желудочка в сочетании с реваскуляризацией миокарда. Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья. 2007;29:31–7.
28. Vax JJ, Wijns W, Cornel JH et al. Accuracy of currently available techniques for prediction of functional recovery after revascularization in patients with left ventricular dysfunction due to chronic coronary artery disease: comparison of pooled data. *J Am Coll Cardiol.* 1997 Nov 15;30 (6):1451–60.
29. Емельянов В. А. Диастолическая дисфункция левого желудочка у больных постинфарктным кардиосклерозом и ее медикаментозная коррекция на амбулаторном этапе. Дис. ... канд. мед. наук. – Новосибирск, 2005. – 174 с.
30. Шелковникова Т. А. Влияние эффективности контроля артериального давления на отдельные результаты аортокоронарного шунтирования. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Томск, 2007. – 140 с.
31. Williams DO. Treatment delayed is treatment denied. *Circulation.* 2004 Apr 20;109 (15):1806–8.
32. Акчурин Р. С., Рахмат-Заде Т. М., Скридлевская Е. А. Влияние реваскуляризации миокарда на сократительную функцию миокарда левого желудочка у больных с ишемической болезнью сердца и хронической сердечной недостаточностью. *Кардиология.* 2006;46 (8):33–6.
33. Yusuf S, Zucker D, Peduzzi P et al. Effect of coronary artery bypass graft surgery on survival: overview of 10-year results from randomised trials by the Coronary Artery Bypass Graft Surgery Trialists Collaboration. *Lancet.* 1994 Aug 27;344 (8922):563–70.
34. Loop FD, Lytle BW, Cosgrove DM et al. Influence of the internal-mammary-artery graft on 10-year survival and other cardiac events. *N Engl J Med.* 1986 Jan 2;314 (1):1–6.
35. Lytle BW, Blackstone EH, Sabik JF et al. The effect of bilateral internal thoracic artery grafting on survival during 20 postoperative years. *Ann Thorac Surg.* 2004 Dec;78 (6):2005–12.
36. Taggart DP, D'Amico R, Altman DG. Effect of arterial revascularisation on survival: a systematic review of studies comparing bilateral and single internal mammary arteries. *Lancet.* 2001 Sep 15;358 (9285):870–5.
37. Wijns W, Kolh Ph, Danchin N et al. Рекомендации по реваскуляризации миокарда. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2011;7 (3 Прил): 2–60.
38. Eagle KA, Guyton RA, Davidoff R et al. ACC/AHA 2004 guideline update for coronary artery bypass graft surgery: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1999 Guidelines for Coronary Artery Bypass Graft Surgery). *Circulation.* 2004 Aug 31;110 (9):1168–76.

МАТЕРИАЛ ПОСТУПИЛ В РЕДАКЦИЮ 10/02/2015

Гельцер И. В., Смирнова О. А., Матвиенко О. Ю., Кобилянская В. А., Головина О. Г., Папаян Л. П.  
ФГБУ «РосНИИГТ ФМБА» России, 191024, Санкт-Петербург, ул. 2-я Советская, д. 16

## ОСОБЕННОСТИ ДЕЙСТВИЯ ПЕРОРАЛЬНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ

УДК 615.273.53

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** АНТИКОАГУЛЯНТНАЯ ТЕРАПИЯ, СИСТЕМА ПРОТЕИНА С, ТРОМБОЗ

*Ссылка для цитирования:* Гельцер И. В., Смирнова О. А., Матвиенко О. Ю. и др. Особенности действия пероральных антикоагулянтов. *Сердце: журнал для практикующих врачей.* 2015;14 (3):154–157

### РЕЗЮМЕ

**Актуальность.** В качестве антикоагулянтной терапии наряду с антагонистом витамина К варфарином широкое применение находит группа новых оральных антикоагулянтов: прямые ингибиторы тромбина и активного фактора Ха (fXa). Варфарин уже в первые дни от начала терапии снижает активность важных физиологических антикоагулянтов – протеинов С и S (PC, PS). Влияние ингибиторов fXa на работу системы естественных антикоагулянтов в целом до сих пор не изучено. **Цель.** Исследование действия различных антикоагулянтных препаратов на систему PC у пациентов, получающих варфарин, дабигатран или ривароксабан. **Материалы и методы.** Обследованы пациенты, получающие терапию варфарином, дабигатраном или ривароксабаном. Контрольную группу составили 32 здоровых человека. Оценивали активность PC (%), общий гемостатический потенциал плазмы крови с помощью теста генерации тромбина методом САТ в постановке без и с добавлением rh-TM для оценки антикоагулянтного действия системы PC. Определяли показатель ЕТР и рассчитывали чувствительность к ТМ (%), оценивающую эффективность работы системы PC. **Результаты.** У пациентов, получающих варфарин, активность PC, ЕТР в обеих постановках и чувствительность к ТМ по сравнению с контрольной группой значительно снижены. У пациентов, принимающих дабигатран, несмотря на нормальный уровень PC, значения ЕТР без добавления rh-TM не отклонялись от нормальных, чувствительность к ТМ резко снижена. В группе ривароксабана отмечено выраженное повышение активности PC по сравнению с контрольной группой, снижение показателей ЕТР в обеих постановках и высокая чувствительность к ТМ. **Заключение.** И варфарин, и дабигатран способствуют выраженному падению чувствительности к ТМ, что свидетельствует об уменьшении эффективности работы системы PC. Прием же ривароксабана сопровождается резким повышением этого показателя, что может говорить не только о сохранности функции системы PC при терапии ривароксабаном, но и об усилении ее конечного эффекта за счет влияния этого ингибитора.

Geltser I. V., Smirnova O. A., Matvienko O. Yu., Kobilyanskaya V. A., Golovina O. G., Papayan L. P.  
Federal State Budgetary Institution, “Russian Research Institute for Hematology and Transfusiology  
of the Federal Medicine and Biology Agency”, 2<sup>nd</sup> Sovetskaya 16, St.-Petersburg 191024

### FEATURES OF ORAL ANTICOAGULANT EFFECTS

**KEYWORDS:** ANTICOAGULANT THERAPY, PROTEIN C SYSTEM, THROMBOSIS

*For citation:* Geltser I. V., Smirnova O. A., Matvienko O. Yu. et al. Features of oral anticoagulant effects. *Russian Heart Journal.* 2015;14 (3):154–157

### SUMMARY

**Background.** Along with the vitamin K antagonist warfarin, a group of new oral anticoagulants, including direct inhibitors of thrombin and active factor Xa (fXa), have been extensively used as the anticoagulant therapy. Already in the first days of therapy, warfarin reduces activity of important physiological anticoagulants, proteins C and S (PC, PS). Effects of fXa inhibitors on performance of natural anticoagulants in general has not been studied so far. **Aim.** To study effects of different anticoagulants on the PC system in patients receiving warfarin, dabigatran or rivaroxaban. **Materials and methods.** Patients receiving warfarin, dabigatran or rivaroxaban were evaluated. The control group included 32 healthy individuals. The PC activity (%), the general hemostatic potential of blood plasma, was evaluated using the thrombin generation test with the CAT method in two versions, with and without added rh-TM, for evaluation of the PC system anticoagulant effect. ETP values were measured, and sensitivity to TM (%) was calculated to evaluate the effectiveness of PC system performance. **Results.** In patients receiving warfarin, PC activity, ETP in both versions, and sensitivity to TM were considerably lower than in the control group. In patients receiving dabigatran, in spite of the normal PC level, ETP values without addition of rh-TM did not differ from normal, and the sensitivity to TM was sharply reduced. In the rivaroxaban treatment group, the PC activity was significantly higher than in the control group, ETP values were decreased with both versions of the method, the sensitivity to TM was high. **Conclusion.** Both warfarin and dabigatran facilitate the pronounced decrease in sensitivity to TM, which indicates reduced effectiveness of the PC system performance. The rivaroxaban treatment was associated with a sharp increase in this index, which suggests not only preserved function of the PC system during this treatment but also potentiation of its final effect due to the action of this inhibitor.

**В**енозные и артериальные тромбозы – тромбоз глубоких вен (ТГВ), тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА), кардиоэмболический инсульт и системная эмболия при фибрилляции предсердий (ФП), тромбоз периферических артерий – играют ведущую роль среди главных причин смертности в мире [1]. В качестве антикоагулянт-

ной терапии пациентам назначают препараты, действие которых направлено на снижение генерации тромбина.

Многие годы «золотым стандартом» для лечения и профилактики тромбоэмболических заболеваний считался варфарин – оральное антикоагулянт из группы препаратов кумаринового ряда. Основной механизм антитромботиче-

ского действия варфарина заключается в его способности блокировать синтез витамин К-зависимых факторов свертывания крови (II, VII, IX, X). Однако одновременно с этим варфарин уже в первые дни от начала терапии оказывает и негативное воздействие, которое заключается в снижении активности важных физиологических антикоагулянтов – протеинов С и S (PC, PS), которые также являются витамин К-зависимыми. Возможность нарушения баланса между прокоагулянтами и антикоагулянтами при приеме варфарина может стать причиной развития ретромбоза. Поэтому инициация противотромботической терапии первоначально осуществляется гепаринами, на фоне которых назначается варфарин для того, чтобы достичь равновесия между антикоагулянтами и прокоагулянтами. Среди особенностей, осложняющих прием данного препарата, выделяют: узкое «терапевтическое окно», множественное взаимодействие с приемом пищи и лекарственных средств, необходимость постоянного лабораторного контроля [2]. Дозировка варфарина не поддается никаким предварительным расчетам, индивидуальная реакция на препарат варьирует в очень больших пределах. Даже при приеме препарата в одинаковой дозе только 60% пациентов достигают целевых значений МНО, входящих в терапевтический интервал (2,0–3,0) [3].

Целью разработки новых оральных антикоагулянтов, или витамин К – независимых антикоагулянтов (НОАК), как в настоящее время их рекомендуют называть, был поиск «идеального антикоагулянта» [4], имеющего высокую комплаентность пациентов к лечению и обеспечивающего большую эффективность и безопасность терапии. В отличие от варфарина НОАК ингибируют какой-либо один конкретный фактор в коагуляционном каскаде. В настоящее время выделяют две мишени ингибиции: тромбин или активный фактор Ха (fXa) [5].

Действие прямых ингибиторов тромбина, одним из которых является дабигатран, направлено на связывание активного каталитического участка тромбина как в свободном, так и в связанном состоянии. Тромбин играет центральную роль в системе гемостаза. В комплексе с тромбомодулином (ТМ) тромбин участвует как в активации РС, способствуя работе системы физиологических антикоагулянтов, так и в угнетении фибринолиза – за счет действия активируемого тромбином ингибитора фибринолиза (ТАФИ) [6]. Дабигатран поступает в организм в виде пролекарства, которое превращается в активный метаболит с помощью CYP – энзима, принимается в фиксированных дозах (при дозировании препарата необходимо учитывать функциональное состояние почек), практически не взаимодействует с приемом пищи и лекарственных средств [7]. Исследование REMEDY, оценивая антикоагулянтное действие дабигатрана при длительном его использовании у пациентов с венозным тромбозом показало, что дабигатран в дозе 150 мг 2 раза/сут эффективен так же, как и варфарин.

Однако у пациентов, принимающих дабигатран, отмечалась большая частота коронарных случаев по сравнению с пациентами, получающими варфарин (0,9% против 0,2%;  $p=0,02$ ) [8], что может быть обусловлено способностью прямых ингибиторов тромбина вызывать парадоксальное свертывание крови, предположительно за счет нарушения активации протеина С. Развитие данного осложнения связывают с различными концентрациями ингибитора тромбина в плазме. Установлено, что в присутствии низких концентраций препарата, степень ингибиции свободного тромбина, который является активатором нескольких факторов свертывания, относительно невелика, в то время как ингибиция тромбина, связанного с ТМ, достаточно выражена. Последнее ограничивает активацию РС и еще больше смещает баланс системы свертывания крови в сторону гиперкоагуляции [9].

Прямые ингибиторы fXa нейтрализуют как свободный, так и связанный fXa. Известно, что одна молекула fXa в протромбиназном комплексе способствует образованию 1000 молекул тромбина. В результате действие ингибиторов проявляется в виде снижения уровня генерации тромбина, что ограничивает образование сгустка. Ривароксабан – прямой ингибитор fXa – имеет широкое «терапевтическое окно», высокую приверженность пациентов и практически полное отсутствие взаимодействия с препаратами или приемом пищи [10]. В исследовании EINSTEIN VTE было доказано, что ривароксабан может быть препаратом выбора для диагностированных ТГВ и ТЭЛА без начальной терапии низкомолекулярными гепаринами (НМГ), с приемом ривароксабана 15 мг 2 раза/сут в течение 3 недель с последующим переводом на 20 мг 1 раз/сут [11, 12]. Частота кровотечений на первичном этапе, как и при продленном лечении, не повышалась. Данных о действии ингибиторов fXa на систему РС в литературе недостаточно. В ряде исследований на моделях животных отмечено, что введение препаратов этой группы не вызвало прямого нарушения активации протеина С благодаря их высокой специфичности для fXa [9]. Несмотря на большое значение системы РС в ограничении коагуляционного потенциала крови, влияние ингибиторов fXa на отдельные составляющие и на работу всей системы естественных антикоагулянтов в целом до сих пор не исследовано.

Целью настоящей работы явилось исследование действия различных антикоагулянтных препаратов на систему РС у пациентов, получающих варфарин, дабигатран или ривароксабан.

### **Материалы и методы**

Обследовались 3 группы пациентов, получающих терапию варфарином, дабигатраном или ривароксабаном по поводу ТГВ, ТЭЛА, для профилактики инсультов и системной эмболии при неклапанной ФП. Варфарин принимали 8 мужчин и 16 женщин в возрасте от 21 года

до 75 лет, средний возраст – 44 года. МНО находилось в пределах терапевтического интервала (2–3). 17 пациентов принимали дабигатран, 8 мужчин и 9 женщин в возрасте от 22 до 79 лет, средний возраст 55 лет, в дозировке 220 или 300 мг/сут. Терапия ривароксабаном проводилась у 27 мужчин и 42 женщин в возрасте от 16 до 82 лет, средний возраст 52 года, в дозировке 10, 15, 20 или 30 мг/сут. Взятие крови осуществлялось через 2–3 часа после приема НОАК, что соответствует максимальной концентрации препаратов в циркуляции; у пациентов, получающих варфарин, взятие крови проводили независимо от времени приема препарата. Контрольную группу составили 32 практически здоровых человека, сравнимых по полу и возрасту.

Активность РС (%) оценивали на приборе ACL Elite Pro, используя реактивы фирмы Instrumentation Laboratory. Общий гемостатический потенциал плазмы крови определяли с помощью теста генерации тромбина (ТГТ) методом калиброванной автоматизированной тромбографии (САТ) в бедной тромбоцитами плазме в стандартной постановке и с добавлением рекомбинантного человеческого тромбомодулина (rh-TM) для оценки антикоагулянтного действия системы протеина С. В обоих случаях конечная концентрация тканевого фактора (ТФ) составляла 5 нМоль [13]. С помощью программного обеспечения Thrombinoscope®, версия 3.0.0.26, производились построение и расчет показателей кривых генерации тромбина. Определяли эндогенный потенциал тромбина (ЕТР, нМоль × мин) и рассчитывали чувствительность к ТМ (%), отражающую процент падения ЕТР при добавлении в реакционную смесь rh-TM. Уменьшение этого показателя свидетельствует о снижении эффективности работы системы РС. Полученные результаты обработаны с помощью программы STATISTICA 6.0. Определяли значения медианы (Me) и 95% доверительный интервал (ДИ). Оценку достоверности различий проводили с использованием критерия Манна–Уитни, различия считались достоверными при уровне  $p < 0,01$ .

## Результаты и обсуждение

Активность РС у пациентов на фоне приема антикоагулянтных препаратов, антагониста витамина К и НОАК, представлена в таблице 1. Как видим у пациентов, получающих варфарин, активность РС значительно снижена относительно группы здоровых лиц, что обусловлено нарушением синтеза этого антикоагулянта. При определении активности протеина С у пациентов, принимающих дабигатран, различий показателей со значениями контрольной группы не получено. В группе ривароксабана, напротив, отмечено значимое повышение активности естественного антикоагулянта по сравнению с нормальными значениями. По результатам исследования Mani с соавт., определяющих активность РС с использованием аналогичного оборудования и реактивов фирмы Instrumentation Laboratory, ривароксабан не оказывал влияния на уровень РС, что может быть связано с меньшим числом обследуемых пациентов [14].

В таблице 2 представлены значения эндогенного потенциала тромбина у пациентов, принимающих антитромботические препараты. В группе пациентов, получающих варфарин, выявлено значительное снижение ЕТР в обеих постановках, а также чувствительности к ТМ по сравнению с контрольной группой. Полученные результаты отражают механизм действия препарата, в основе которого лежит нарушение синтеза как про-, так и антикоагулянтных факторов свертывания (РС, PS). Снижение чувствительности к ТМ говорит об угнетении работы системы РС у пациентов, принимающих непрямой антикоагулянт, что может способствовать уменьшению антитромботического эффекта. У пациентов на фоне приема дабигатрана значения ЕТР без добавления rh-TM не отклонялись от нормальных значений (табл. 2). Однако несмотря на нормальный уровень РС, чувствительность к ТМ резко снижена. Эти результаты соответствуют выводам других авторов о нарушении активации системы РС под действием прямых ингибиторов тромбина [9]. Результаты обследования группы пациентов, получающих ривароксабан, значительно отличались от таковых у пациен-

Таблица 1. Активность протеина С у пациентов, получающих различную антитромботическую терапию (Me, 95% ДИ)

Показатель	Контрольная группа (n=32)	Пациенты, принимающие		
		Варфарин (n=24)	Дабигатран (n=17)	Ривароксабан (n=69)
Активность РС (%)	102,0 (76,7–145,0)	56,4** (31,6–88,7)	109,0 (70,9–135,3)	113,0* (86,2–155,3)

\* –  $p < 0,01$ , \*\* –  $p < 0,0001$  – различия достоверны по сравнению с показателями здоровых лиц.

Таблица 2. Показатели ЕТР в постановках ТГТ с и без добавления rh-TM и чувствительность к ТМ в группах пациентов, принимающих антикоагулянтную терапию (Me, 95% ДИ)

Группы обследуемых	ЕТР–rh-TM (нМоль × мин)	ЕТР+rh-TM (нМоль × мин)	Чувствительность к ТМ (%)
Контрольная группа (n=32)	1756,0 (1120,6–2160,0)	878,0 (538,8–1381,0)	51,5 (22,9–64,4)
На фоне приема варфарина (n=24)	688,0** (324,5–1048,4)	492,0** (263,1–728,1)	20,6** (12,2–40,0)
На фоне приема дабигатрана (n=17)	1618,0 (978,4–2099,0)	1166,8* (825,6–1560,0)	22,3** (9,2–39,3)
На фоне приема ривароксабана (n=69)	1062,1** (571,8–1840,1)	217,3** (66,4–875,8)	79,5** (36,4–89,2)

\* –  $p < 0,01$ , \*\* –  $p < 0,0001$  – различия достоверны по сравнению со здоровыми лицами.

тов двух других групп, у которых в качестве антикоагулянтов использовали варфарин и дабигатран. Показатели ЕТР (табл. 2) снижались относительно значений контрольной группы, как в постановке ТГТ без добавления gh-ТМ, так и особенно выражено в присутствии gh-ТМ. Показатель чувствительности к ТМ значимо превышал соответствующие значения не только в группах, получающих терапию другими антикоагулянтами, но и у здоровых людей.

Таким образом, несмотря на различный принцип действия, и варфарин, и дабигатран способствуют выраженному падению чувствительности к ТМ у пациентов, что свидетельствует об уменьшении эффективности работы системы РС. Прием ривароксабана, напротив, сопровождается резким повышением этого показателя на фоне угнетения ЕТР. Эта особенность может говорить не только о сохранности функции системы РС при терапии ривароксабаном, но и об усилении ее конечного эффекта за счет влияния этого ингибитора. Учитывая действие ривароксабана, может быть целесообразным его назначение пациентам с дефицитом РС и/или при наличии других особенностей, обуславливающих резистентность к активированному РС (АРС). Необходимы дальнейшие исследования для оценки действия ривароксабана на пациентов с АРС-резистентностью.

Хорошо известно, что воспаление и гемостаз тесно взаимосвязаны и среди плейотропных эффектов одного из важнейших естественных антикоагулянтов – протеина

С выделяют участие в процессах воспаления и иммуномодуляции. Работа системы РС нарушается у пациентов с тяжелым воспалением [15, 16] так же, как и на фоне приема антагонистов витамина К. Низкая активность РС может опосредованно вызывать снижение иммунологических возможностей организма. Запуск этих механизмов включает порочный круг зависимости активности РС от воспаления и иммунологических свойств организма от уровня РС. Противовоспалительный сосудистый эффект АРС «работает» на эндотелиальных клетках и лейкоцитах. АРС вызывает снижение выработки провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин (IL)-6, IL-8, IL-1 $\beta$  и фактор некроза опухоли (TNF- $\alpha$ ), также снижение уровня молекул сосудистой адгезии (молекула межклеточной адгезии-1, молекула сосудистой адгезии молекулы-1 и E-селектин), в результате которого уменьшается лейкоцитарная адгезия и инфильтрация [17, 18]. АРС также поддерживает функцию эндотелиального барьера и ингибирует апоптоз эндотелиальных клеток [19, 20].

Таким образом, у пациентов, получающих дабигатран, как и в случае приема варфарина, антикоагулянтный эффект достигается на фоне выраженного снижения функциональной активности системы протеина С. Терапия же ривароксабаном способствует не только сохранности, но и значительному росту эффективности этой антикоагулянтной системы.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ройтман Е.В., Андрианова М.Ю. Актуальные вопросы применения ривароксабана. Тромбоз, гемостаз и реология. 2014;2 (58):22–6.
2. Ansell J, Hirsh E, Hylek E et al. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th edition). Chest. 2008 Jun;133 (6 Suppl): 160S-98S.
3. Ansell J, Hollowell J, Pengo V et al. Descriptive analysis of the process and quality of oral anticoagulation management in real-life practice in patients with chronic non-valvular atrial fibrillation: the international study of anticoagulation management (ISAM). J Thromb Thrombolysis. 2007 Apr;23 (2):83–91.
4. Hirsh J, O'Donnell M, Weitz JI. New anticoagulants. Blood. 2005 Jan 15;105 (2):453–63.
5. Weitz JI. Emerging anticoagulants for the treatment venous thromboembolism. Thromb Haemost. 2006 Sep;96 (3):274–84.
6. Di Nisio M, Middeldorp S, Buller HR. Direct thrombin inhibitors. N Engl J Med. 2005 Sep 8;353 (10):1028–40.
7. Diener HC. Pro: «The novel oral anticoagulants should be used as 1st choice for secondary prevention in patients with atrial fibrillation». Thromb Haemost. 2013 Sep;110 (3):493–5.
8. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK et al. Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism. N Engl J Med. 2013 Feb 21;368 (8):709–18.
9. Furugohri T, Sugiyama N, Morishima Y, Shibano T. Antithrombin-independent thrombin inhibitors, but not direct factor Xa inhibitors, enhance thrombin generation in plasma through inhibition of thrombin-thrombomodulin-protein C system. Thromb Haemost. 2011 Dec;106 (6):1076–83.
10. Mann KG, Brummel K, Butenas S. What is all that thrombin for? J Thromb Haemost. 2003 Jul;1 (7):1504–14.
11. Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. N Engl J Med. 2010 Dec 23;363 (26):2499–510.
12. Buller HR, Prins MH, Lensin AW et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. N Engl J Med. 2012 Apr 5;366 (14):1287–97.
13. Наместников Ю.А. Диагностика гиперкоагуляции с помощью теста генерации тромбина. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 2012. – с 52–53.
14. Mani H, Hesse C, Stratmann G, Lindhoff-Last E. Ex vivo effects of low-dose rivaroxaban on specific coagulation assays and coagulation factor activities in patients under real life conditions. Thromb Haemost. 2013 Jan;109 (1):127–36.
15. Levi M, van der Poll T. Inflammation and coagulation. Crit Care Med. 2010 Feb;38 (2 Suppl): S26–34.
16. Esmon CT. Crosstalk between inflammation and thrombosis. Maturitas. 2008 Sep-Oct;61 (1-2):122–31.
17. Sarangi PP, Lee HW, Kim M. Activated protein C action in inflammation. Br J Haematol. 2010 Mar;148 (6):817–33.
18. Mosnier LO, Zlokovic BV, Griffin JH. The cytoprotective protein C pathway. Blood. 2007 Apr 15;109 (8):3161–72.
19. Joyce DE, Gelbert L, Ciaccia A et al. Gene expression profile of antithrombotic protein C defines new mechanisms modulating inflammation and apoptosis. J Biol Chem. 2001 Apr 6;276 (14):11199–203.
20. Vetrano S, Ploplis VA, Sala E et al. Unexpected role of anticoagulant protein C in controlling epithelial barrier integrity and intestinal inflammation. Proc Natl Acad Sci USA. 2011 Dec 6;108 (49):19830–5.

МАТЕРИАЛ ПОСТУПИЛ В РЕДАКЦИЮ 10/03/2015

Цоколов А. В.<sup>1</sup>, Вертёлкин А. В.<sup>1</sup>, Стариков В. Н.<sup>1</sup>, Фисун А. Я.<sup>2</sup>, Патлай И. И.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> – ФГКУ «1409 ВМКГ БФ» МО РФ, 236009, Калининград, ул. Герцена, д. 2

<sup>2</sup> – «ГВМУ» МО РФ, 119160, Москва, ул. Знаменка, д. 19

<sup>3</sup> – ФГБУ «ФЦССХ» МЗ РФ, 238312, Калининградская обл., Гурьевский р-он, пос. Родники, Калининградское шоссе, д. 4

## ОБ ИЗМЕНИВШИХСЯ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ И СПЕЦИФИЧНОСТИ ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА В УСЛОВИЯХ СОВРЕМЕННОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ

УДК 616.127-005.4-73.7

**Ключевые слова:** диагностика, ИБС, коронарография, ЭКГ

*Ссылка для цитирования:* Цоколов А. В., Вертёлкин А. В., Стариков В. Н. и др. Об изменившихся чувствительности и специфичности инструментальных методов исследования у пациентов с ишемической болезнью сердца в условиях современной фармакотерапии. *Сердце: журнал для практикующих врачей.* 2015;14 (3):158–163

### РЕЗЮМЕ

**Актуальность.** Прогресс в фармакотерапии меняет эффективность диагностических методик. **Цель.** Уточнить причины расхождения диагностической ценности (чувствительность, специфичность) ЭКГ методик исследования пациентов с ИБС, описанных в XX веке и получаемых в настоящее время. **Материалы и методы.** В исследование включены 115 пациентов (средний возраст 61,2±8,6 лет), которым выполнялась ВЭМ проба либо Холтеровское мониторирование ЭКГ и в течение ближайшего месяца коронароангиография. **Результаты.** Процент стенозирования коронарных артерий (КА) составил от 31,3±32,3% (для левой КА) до 63,6±35% (для правой КА). Депрессия сегмента ST более 1 мм регистрировалась в 31,3% случаев, тогда как реальная частота поражения хотя бы одной КА (>50%) – в 81,3%. Реальная чувствительность методики ВЭМ составила 40,7%, специфичность – 76,5%, методики Холтеровского мониторирования ЭКГ – 38 и 100% соответственно, что ниже значений, приводимых в доступной литературе. **Заключение.** Предпочтение следует отдавать неинвазивным методикам, позволяющим достичь субмаксимальной ЧСС, не забывая о том, что длительный прием современных препаратов снижает диагностическую ценность методик.

Tsokolov A. V.<sup>1</sup>, Vertiolkin A. V.<sup>1</sup>, Starikov V. N.<sup>1</sup>, Fisun A. Ya.<sup>2</sup>, Patlay I. I.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> – Federal State Governmental Institution, “1409 Naval Clinical Hospital of the Baltic Fleet” at the RF Ministry of Defense, Gertsena 2, Kaliningrad 236009

<sup>2</sup> – “Central Military Medicine Administration” of the RF Ministry of Defense Znamenka 19, Moscow 119160

<sup>3</sup> – Federal State Budgetary Institution, “Federal Center of Cardiovascular Surgery”

at the RF Ministry of Health Care, Kaliningradskoe Shosse 4, Settlement Rodniki, Gurjev District, Kaliningrad Region

## ON CHANGED SENSITIVITY AND SPECIFICITY OF INSTRUMENTAL EXAMINATION METHODS IN PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE IN THE SETTING OF CURRENT PHARMACOTHERAPY

**KEYWORDS:** DIAGNOSTICS, CAD, CORONARY ANGIOGRAPHY, ECG

*For citation:* Tsokolov A. V., Vertiolkin A. V., Starikov V. N. et al. On changed sensitivity and specificity of instrumental examination methods in patients with ischemic heart disease in the setting of current pharmacotherapy. *Russian Heart Journal.* 2015;14 (3):158–163

### SUMMARY

**Background.** Progress in pharmacotherapy changes effectiveness of diagnostic methods. **Aim.** To elucidate causes for inconsistent diagnostic values (sensitivity, specificity) of ECG methods that were described as instruments for studying IHD patients in the 20th century and are used now. **Materials and methods.** The study included 115 patients (mean age, 61.2±8.6). A veloergometric test (VEMT) or Holter ECG monitoring were performed and followed by coronary angiography within the next month. **Results.** Percentage of coronary artery (CA) stenosis was from 31.3±32.3% (for left CA) to 63.6±35% (for right CA). ST segment depression >1 mm was observed in 31.3% of cases whereas the true incidence of lesion in at least one CA (>50%) was observed in 81.3% of cases. The true sensitivity was 40.7%, and specificity was 76.5% for the VEMT and 38% and 100%, respectively, for the Holter ECG monitoring, which was lower than the values provided in available literature. **Conclusion.** Non-invasive methods, which allow reaching a submaximal heart rate, should be preferred keeping in mind that long-term treatment with modern medicines reduces the diagnostic value of the methods.

Функциональные методы исследования, широко применяемые в кардиологии десятки лет, в том числе и такие, как велоэргометрия/тредмил-тест, стресс-

ЭхоКГ, равно как и иные другие нагрузочные пробы, предназначены в первую очередь для диагностики, определения прогноза и оценки функционального состоя-

ния сердечно-сосудистой системы у лиц с подозрением на коронарную патологию. Однако в настоящее время при выполнении диагностических исследований у пациентов с ИБС и последующей оценке полученных данных складываются такие ситуации, когда диагностическая ценность методик, описываемая в 70–80-х и даже 90-х годах прошлого века, не соответствует заявленным значениям и, на первый взгляд, представляется излишне оптимистичной.

С целью уточнения данного феномена была предпринята попытка оценить реальные чувствительность и специфичность велоэргометрической методики и Холтеровского мониторирования ЭКГ на современном этапе развития медицины, по возможности, уточнив факторы, влияющие на их значимость.

### Материалы и методы

В исследование были включены 115 человек в возрасте от 45 до 77 лет (средний возраст  $61,2 \pm 8,6$  лет); женщин – 26, мужчин – 89. Диагностика ИБС осуществлялась в соответствии с классификацией Канадского общества ССЗ (CCSC) и с учетом характера болевого приступа, наличия ФР и изменений ЭКГ. Всем пациентам выполнялось стандартное диагностическое обследование, включающее сбор анамнеза, осмотр, лабораторные исследования; суточное мониторирование ЭКГ осуществлялось с помощью носимых регистраторов фирмы Schiller (Швейцария) и CardioDay (США). Ультразвуковые исследования сердца проводились на аппаратах Acuson S2000 (Siemens, Германия), Logiq P6 (GE, США) по стандартной методике для исключения структурной патологии сердца. Нагрузочное тестирование выполнялось на велоэргометрах Mortara (США), Schiller (Германия) по протоколу 50+50/25. Нагрузочное тестирование осуществлялось при помощи велоэргометра, а не тредмила по причине традиционной приверженности к первому в России и Европе. ЭКГ мониторировалась в 12 общепринятых отведениях, контроль АД осуществлялся исходно, на 2-й мин каждой ступени нагрузки и на каждой минуте восстановительного периода. При завершении нагрузки в результате достижения субмаксимальной ЧСС без ЭКГ и клинических признаков стенокардии пробу расценивали как отрицательную. В 46% случаев проба была прекращена в связи с достижением субмаксимальной ЧСС, в 24% – из-за усталости и одышки, в 30% – ввиду появления на ЭКГ депрессии ST > 1 мм.

Коронароангиография выполнялась всем пациентам не ранее/не позднее 1 мес до/с момента их включения в исследование.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.0 (Statsoft, США). Оценка корреляционных внутригруп-

повых зависимостей осуществлялась с помощью критерия Спирмена R. За достоверность различий изучаемых параметров принимали уровень  $p < 0,05$ . Все результаты представлены как среднее арифметическое (M) и средняя ошибка среднего арифметического (m) для непрерывных величин ( $M \pm m$ ). Показатели чувствительности и специфичности методов диагностики рассчитывались по следующим формулам:

$$Se = pS / (pS + nS) \times 100\%,$$

где Se – чувствительность, pS – истинно-положительный результат, nS – ложно-отрицательный результат;

$$Sp = nH / (nH + pH) \times 100\%,$$

где Sp – специфичность, nH – истинно-отрицательный результат, pH – ложно-положительный результат.

### Результаты и обсуждение

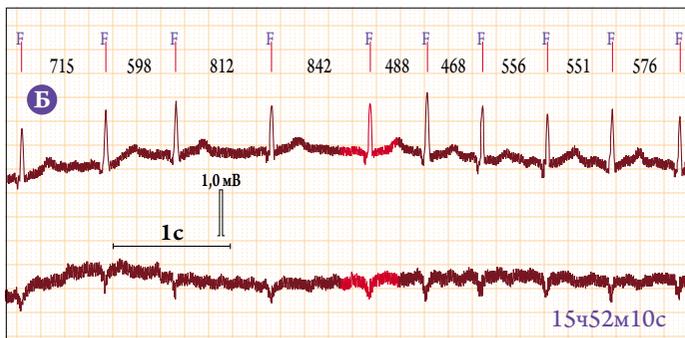
В результате проведенного обследования было установлено, что средние показатели стенозирования коронарных артерий составили: для левой коронарной артерии (ЛКА) –  $31,3 \pm 32,3\%$ ; правой коронарной артерии (ПКА) –  $63,6 \pm 35\%$ ; огибающей артерии (ОА) –  $38,1 \pm 37,5\%$ ; диагональной ветви (ДВ) –  $15,6 \pm 28,3\%$ ; задней межжелудочковой ветви (ЗМЖВ) –  $23,8 \pm 36,4\%$ ; передней межжелудочковой ветви (ПМЖА) –  $50,8 \pm 33,8\%$ . Зарегистрированная при амбулаторном ЭКГ мониторинге максимальная ЧСС составила  $100 \pm 8,8$  уд/мин ( $58,4 \pm 5,6\%$  от максимальной возрастной ЧСС), не достигнув субмаксимальных значений (75–80%) у большинства (!) из обследованных лиц; депрессия сегмента ST более 1 мм от исходного уровня регистрировалась в 31,3% случаев, тогда как реальная частота значимого поражения хотя бы одной коронарной артерии (>50%) составила 81,3%.

На основании полученных данных было установлено, что реальная чувствительность методики ВЭМ находится на уровне 40,7%, специфичность – 76,5%, тогда как для методики Холтеровского мониторирования ЭКГ данные показатели достигли 38 и 100% соответственно (в случае стеноза любой из коронарных артерий по данным КАГ более чем на 50%), что несколько ниже значений, описываемых ранее в российской и западной специальной литературе (для сопоставимых возрастных групп). Так, чувствительность пробы с физической нагрузкой под ЭКГ контролем на предмет выявления ИБС, по данным European Society of Cardiology (1997 г.) [1] достигала 50–80%, специфичность – 80–90%. По данным литературы, чувствительность и специфичность методики Холтеровского мониторирования ЭКГ при стенозе хотя бы одной артерии >50% составляла 67 и 62% соответственно при среднем возрасте 47 лет (1978 г.) [2]; 81,6 и 91,7% (1981 г.) [3], либо 78,5 и 87,3% (1991 г.) [4], различаясь в зависимости от года публика-

ции результатов, а также от характеристики групп пациентов, включенных в исследование.

Таким образом, в настоящее время для методики ВЭМ можно констатировать снижение чувствительности на 9,3–39,3% относительно ранее представленных данных, специфичности – на 3,5–13,5%, для методики Холтеровского мониторирования ЭКГ снижение чувствительности на 29% и повышение специфичности на 38% (при сопоставлении с данными 1978 г.), либо снижение на 40,9–37,8% и повышение на 8,3–12,7% соответственно (при сопоставлении с данными 1981–1991 гг.). О вероятной причине повышения специфичности методики Холтеровского мониторирования ЭКГ будет сказано ниже.

Что же касается выбора между тредмиллом и велоэргометрическими нагрузками, то к настоящему времени нет никаких однозначных данных в пользу той или иной методики, помимо уже сказанных выше исключительно «территориальных/национальных» предпочтений и приоритетов. При этом, по данным ATS/ACCP Statement on Cardiopulmonary Exercise Testing, еще в 2003 г. был



Постоянная форма фибрилляции предсердий, бради-/нормосистолия, от 34 уд/мин в ночное время (А), с паузами до 2,729 сек, до 108 уд/мин в дневное время (Б), при средней ЧСС 57 уд/мин. Признаков ишемии миокарда ЛЖ на частотах до 108 уд/мин не выявлено. На фоне умеренных повседневных физических нагрузок (ходьба, подъем по лестнице на 3 этаж) достигнуто 70% от максимальной возрастной ЧСС. Единичная желудочковая экстрасистолия (232 за 18 часов наблюдения). Данные коронарографии: стеноз бифуркации ствола ЛКА до 50%, стеноз ПМЖА в проксимальном сегменте до 50%. Стеноз устья ОА до 50%, каскадный стеноз проксимального и среднего сегментов ПКА до 80%. Тип коронарного кровообращения сбалансированный.

**Рисунок 1.** Фрагменты Холтеровского мониторирования ЭКГ пациента М., 65 лет. Отведения СМ-5 и СС-1

сделан вывод о том, что ВЭМ нагрузки более предпочтительны для «больных лиц», тогда как для «активных здоровых обследуемых» в большей степени подходят тредмил нагрузки [5]. При проведении же сравнительной оценки влияния тредмила и велоэргометра на показатели нагрузочного тестирования у постинфарктных пациентов, приводимых в работе Sutton J.R. с соавт. (1978), делаются выводы о сопоставимости обоих методов тестирования по их способности выявлять миокардиальную ишемию [5].

По нашим данным, для методики нагрузочного тестирования корреляционная зависимость величины депрессии сегмента ST от характера поражения коронарных артерий (при стенозе любой из артерий более 50%) оказалась средней ( $r=0,429$ ;  $p<0,01$ ). Зависимость величины депрессии сегмента ST от % стенотического поражения коронарных артерий оказалась следующей:  $r=0,399$ ,  $p<0,01$  для ЛКА;  $r=0,262$ ,  $p>0,05$  для ОА;  $r=0,387$ ,  $p=0,01$



Ритм синусовый в течение суток, от 52 уд/мин в ночное время (А) – незначительная синусовая брадикардия, до 103 уд/мин в дневное время (Б), при средней ЧСС 67 уд/мин., с корытообразной депрессией ST в левых грудных (СS-1) отведениях до –2,0 мм относительно исходного уровня ST (достигнуто 72% от максимальной возрастной ЧСС). Единичная ЖЭ (62 ЖЭ), с эпизодами желудочковой бигеминии. Единичная наджелудочковая экстрасистолия (140 за 24 часа наблюдения). Данные коронарографии: ствол ЛКА – без патологии; ПМЖА, ОА, ДВ1, ДВ2 – без патологии; субтотальный одиночный стеноз ПКА в среднем сегменте протяженностью 26 мм. Тип коронарного кровообращения правый.

**Рисунок 2.** Фрагменты Холтеровского мониторирования ЭКГ пациента И., 77 лет. Отведения СМ-5 и СС-1

Таблица 1. Частота использования препаратов из основных фармакологических групп (в %) у лиц с патологией сердечно-сосудистой системы по литературным данным за период времени с 1981 по 2008 г.

Нитраты	иАПФ <sup>1</sup>	АРА <sup>2</sup>	АСа <sup>2+</sup> <sup>3</sup>	Диуретики	Статины <sup>4</sup>	β-АБ <sup>5</sup>	Страна, год, источник
			11,1*	44,7	0,64	21,2	Англия, 1981 [8]
	20				8		Канада, 1994 [9]
	48			8	30	30	США, 2000 [10]
	43		26		58	66	Европа, 1999–2000 [11]
	53				78		Канада, 2005 [9]
24,5	49,9	19,4			43	57,2	Германия, 2006 [12]
			14,7*	14,1	19,6	10,4	Англия, 2008 [8]
53	78,8	1,7	23,8	43,5	71,9	81,1	Польша, 2008 [13]
	37,5		20	22,5	72,5	76	Финляндия, 2008 [14]
	82				69	69	Индия, 2009 [15]
	1–6 ч. – 16–24 ч.	Козаар – 2 ч.; валсартан – 6 ч.; микардис – 24 ч.	Для АК II поколения – 13–52 часа		0,5–3 ч. – 12 ч – аторвастатин; 20–24 ч – розувастатин	Анаприлин – 5 ч; атенолол – 9 ч; конкор – 16 часов; надолол – 24 ч.	T <sup>1/2</sup> – T <sup>1/2</sup> пролонг
	24 ч. Трандалоприл – 36–48 ч.	24 ч.–48 ч.	Коринфар-УНО – 24 часа; Амлодипин – до 160 часов				T <sub>max</sub> –T <sub>max</sub> пролонгир.

\* – приведены данные совместно для нитратов, АСа<sup>2+</sup>, препаратов из группы активаторов калиевых каналов.

- <sup>1</sup> – улучшение функционального состояния эндотелия; антипролиферативные эффекты; замедление прогрессирования атеросклероза; влияние на систему свертывания крови; прямое положительное действие на коронарный кровоток, уменьшая вазопрессорные симпатико – адреналовые эффекты, потенцируя эффекты нитропрепаратов;
- <sup>2</sup> – вазоконстрикция; ослабление пролиферативных эффектов АП в отношении гладкомышечных клеток сосудов, мезангиальных клеток, фибробластов, уменьшение гипертрофии кардиомиоцитов; увеличение эндотелийзависимого синтеза и высвобождения оксида азота с последующей вазодилатацией, уменьшением агрегации тромбоцитов; угнетение высвобождения норадреналина и уменьшение стимуляции адренорецепторов гладкой мускулатуры сосудов;
- <sup>3</sup> – вызывает дилатацию артериол, преимущественно коллатеральных коронарных сосудов;
- <sup>4</sup> – высвобождение и улучшение биодоступности оксида азота, уменьшение процесса воспаления в атеросклеротической бляшке, уменьшение миграции и пролиферации гладкомышечных клеток сосудистой стенки, уменьшение агрегации тромбоцитов;
- <sup>5</sup> – предотвращение кардиотоксического эффекта катехоламинов; улучшение перфузии ишемизированных отделов миокарда за счет удлинения диастолы и «обратного коронарного обкрадывания» вследствие увеличения сосудистого сопротивления в ишемизированных областях миокарда.

для ПКА;  $r=0,611$ ,  $p<0,01$  для ДВ;  $r=0,517$ ,  $p>0,05$  для ПМЖА), при том что уровень депрессии сегмента ST не зависел от величины АД ( $r=0,072$ ;  $p>0,05$ ), что практически полностью исключает такой ЭКГ феномен, как «перегрузка миокарда ЛЖ», с соответствующим изменением конечной части желудочкового комплекса. Максимально достигнутая ЧСС в нашем исследовании достигала  $92,1 \pm 15,2\%$  (от уровня максимальной возрастной ЧСС), составив  $135,6 \pm 21,3$  уд/мин.

Для методики Холтеровского мониторирования ЭКГ корреляционная зависимость результатов проб как «положительная/отрицательная», величина депрессии/подъема сегмента ST от объема и локализации поражения коронарного русла, равно как и от суммарного процента стенозов/среднего процента стенозирования по 6 основным коронарным артериям, была установлена на уровне от слабой до средней для диагональной ветви (ДВ), но незначимой для всех коронарных артерий ( $p>0,05$ ) ( $r=0,367$  для ПКА,  $r=0,083$  для ЛКА,  $r=0,172$  для ОА,  $r=0,41$  для ДВ,  $r=0,023$  для ЗМЖВ,  $r=0,161$  для ПМЖА). То есть депрессия сегмента ST более 1 мм

хотя и рассматривается, как показатель наличия стенозов коронарных артерий, является всего лишь косвенным суммарным показателем ишемии миокарда. При этом изменения сегмента ST чаще регистрировались в отведении СМ-5. Образцы ЭКГ приведены на рисунках 1 и 2.

Вероятная причина выявленных расхождений в диагностической ценности методик, на наш взгляд, кроется в изменении приоритетов и тактики лечения основного заболевания, равно как и в сопутствующей патологии. Это выражается, во-первых, в способности новых препаратов влиять на NO-зависимую вазодилатацию (установлена для нитратов, иАПФ, антагонистов Ca<sup>2+</sup>, а также для β-АБ (β-АБ) последнего поколения). Смена приоритетов в лечении сердечно-сосудистой патологии за последние 20 лет (данные 2008 г.) выразилась в преобладающем назначении β-АБ (81,1%) и иАПФ (78,8%) и по убывающей – статинов (71,9%), нитратов (53%), диуретиков (43,5%), антагонистов Ca<sup>2+</sup> (23,8%), АРА (1,7%) [6], тогда как ранее (1990–1997 гг.) частота приема подобных препаратов составляла 28, 21, 0, 0,7, 90, 23% и 12,5, 24,5, 1,3, 0,7, 8,6, 21,1% соответственно [7]. Данные по частоте использова-

ния основных групп сердечно-сосудистых препаратов разных групп в 1981–2008 гг. приведены в таблице 1 [8–15].

Во-вторых, изменение приоритетов и тактики лечения отразилось и на формировании коллатерального кровотока, который влияет на результаты нагрузочных проб и, в частности, на переносимость физической нагрузки. Состояние коллатеральных артерий зависит как от свойств предшествующей коллатеральной сети (сформированной в результате процессов ангиогенеза и васкулогенеза), так и от успешности артериогенеза. При этом в основе процесса артериогенеза лежит рост экспрессии NO-синтазы с последующим увеличением концентрации NO и VEGF (фактор роста эндотелия сосудов – ФРЭС), что, соответственно, ведет к дилатации сосудов и повышению проницаемости сосудистой стенки [16, 17]. Таким образом, в становлении коллатерального кровотока можно выделить 2 стадии: стадию формирования предшествующей коллатеральной сети (васкулогенез и ангиогенез) и стадию становления эффективного коллатерального кровотока (артериогенез).

Фактор роста эндотелия сосудов принимает участие во всех стадиях формирования сосудистой системы. В настоящее время остается не до конца изученным вопрос о механизмах, посредством которых ФРЭС связан с артериогенезом. Скорее всего, увеличение экспрессии ФРЭС при артериогенезе не связано ни с гипоксией (так как напряжение кислорода в стенке артериолы высокое), ни с повышением концентрации индуцируемого гипоксией фактора-1 (HIF-1) [18, 19]. Увеличение напряжения сдвига ведет к активации эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) и усилению экспрессии индуцибельной NOS, что и ведет к росту секреции ФРЭС эндотелиальными клетками. Блокада синтеза NO либо ФРЭС способна полностью прекратить артериогенез. При этом разница в уровне ФРЭС по мнению ряда исследователей обусловлена полиморфизмом гена ФРЭС [20]. В последнее время надежды исследователей связаны с возможностью использования ФРЭС в качестве лекарственного средства и важного маркера степени развития коллатерального кровотока.

В-третьих, более широко стали применяться статины, в том числе улучшающие и функциональное состояние эндотелия, а также уменьшающие выраженность воспаления в сосудистой стенке.

В-четвертых, значительно увеличилось использование пролонгированных препаратов, для полного прекращения действия которых требуется от 3 до 5 дней. То есть отмена препаратов за 1–2 дня до исследования, как это часто практикуется, оказывается недостаточной.

С АГ, как наиболее часто встречающейся патологией, сопутствующей ИБС, в последние годы ситуация также в корне поменялась. По данным Australian Institute

of Health and Welfare (1999) [7] и с учетом приводимого показателя «DDD/1,000/day» (средняя принимаемая поддерживающая доза лекарственного средства, рассчитанная на 1000 пациентов с АГ), применение диуретиков только за 7 лет (в период с 1990 по 1997 г.) в Австралии уменьшилось в 1,64 раза,  $\beta$ -АБ в 2 раза, тогда как использование иАПФ увеличилось в 2,86 раза, антагонистов  $Ca^{2+}$  в 2 раза; статинов – в десятки раз, учитывая тот факт, что в 1990 году частота использования статинов была минимальной.

Повышение чувствительности методики Холтеровского мониторирования может быть объяснено именно с точки зрения исключения ложноположительных случаев депрессии ST, наблюдаемых у ряда пациентов при значительном повышении АД с перегрузкой миокарда ЛЖ и появлением неспецифической ЭКГ картины. Причина подобного феномена в нашем случае как раз и связана с широким использованием препаратов для лечения АГ в популяции в целом, а также с появлением препаратов новых классов и их пролонгированных генераций, в частности. Рост специфичности на протяжении 1978–1991 гг. – косвенное тому подтверждение.

Таким образом, в свете современных подходов к медикаментозной профилактике и лечению ССЗ следует пересмотреть подходы к проведению Холтеровского мониторирования ЭКГ и нагрузочного тестирования в целях верификации ИБС и оценки эффективности проводимой терапии. Несмотря на то, что чувствительность методик ВЭМ и Холтеровского мониторирования в выявлении коронарной патологии оказались практически одинаковыми (40,7 и 38% соответственно), безусловно и бесспорно предпочтение следует отдавать более точным неинвазивным методикам, таким как ВЭМ/тредмил либо стресс-ЭхоКГ, позволяющим достичь порога субмаксимальной ЧСС, при этом не забывая о том, что длительный прием современных статинов, антиангинальных и гипотензивных препаратов снижает диагностическую ценность последних посредством разных биологических, химико-физических механизмов, учет которых в полном объеме является достаточно сложной и не всегда выполнимой задачей. Поздняя же предтестовая отмена сердечно-сосудистых препаратов основных фармакологических групп (иАПФ, статины, АРА,  $\beta$ -АБ) накануне обследования способна кардинально изменить итоговые результаты. В этом и может состоять причина установления практически одинаковой чувствительности для исследуемых ЭКГ методик. По нашему мнению, отмена современных сердечно-сосудистых препаратов пролонгированного действия должна осуществляться по возможности за 3–5 суток, а в ряде случаев (таких препаратов, как амлодипин) и за 7 дней до планируемого нагрузочного тестирования с целью уменьшения количества ложноотрицательных результатов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Recommendation of the Task Force of the European Society of Cardiology. Management of stable angina pectoris. *Eur Heart J*. 1997 Mar;18 (3):394–413.
2. Crawford MH, Mendoza CA, O'Rourke RA et al. Limitations of continuous ambulatory electrocardiogram monitoring for detecting coronary artery disease. *Ann Intern Med*. 1978 Jul;89 (1):1–5.
3. Дабровски А., Дабровски Б., Пиотрович Р. Суточное мониторирование ЭКГ. – М., «Медпрактика», 1998. – 208 с.
4. Trzos E, Kurpesa M. Wartose badania nolerowskiego I proby wysilkowej w diagnostyce choroby niedokrwiennej serca u kobiet. 49 Posiedzenie Naukowe РТК, Krakow. 1991 (streszcz. P-61).
5. Михайлов В. М. Нагрузочное тестирование под контролем ЭКГ: велоэргометрия, тредмилл-тест, степ-тест, ходьба. – Иваново: ООО ИИТ «А-Гриф», 2005. – с.32–33.
6. Banasiak W, Wilkins A, Pociupany R, Ponikowski P. Pharmacotherapy in patients with stable coronary artery disease treated on an outpatient basis in Poland. Results of the multicenter RECENT study. *Kardiol Pol*. 2008 Jun;66 (6):642–9.
7. Mathur S, Armstrong T, Bennett S et al. Heart, stroke and vascular diseases. Australian Facts. National Centre for monitoring cardiovascular disease. Australian Institute of Health and Welfare and Heart Foundation of Australia. 1999. Cat. No. CVD 7: 1–80.
8. Scarborough P, Wickramasinghe K, Bhatnagar P et al. Trends in coronary heart disease, 1961–2011. – London: British Heart Foundation, – 2011.
9. Wijeysondera HC, Machado M, Farahati F et al. Association of temporal trends in risk factors and treatment uptake with coronary heart disease mortality, 1994–2005. *JAMA*. 2010 May;303 (18):1841–7.
10. Ford ES, Ajani UA, Croft JB et al. Explaining the decrease in U. S. deaths from coronary disease, 1980–2000. *N Engl J Med*. 2007 Jun 7;356 (23):2388–98.
11. EUROASPIRE II Study Group. Lifestyle and risk factor management and use of drug therapies in coronary patients from 15 countries. Principal results from EUROASPIRE II Euro Heart Survey Programme. *Eur Heart J*. 2001 Apr;22 (7):554–72.
12. Bischoff B, Silber S, Richartz BM et al. Inadequate medical treatment of coronary heart disease in primary care physicians in Germany. *Clin Res Cardiol*. 2006 Aug;95 (8):405–12.
13. Banasiak W, Wilkins A, Pociupany R, Ponikowski P. Pharmacotherapy in patients with stable coronary artery disease treated on an outpatient basis in Poland. Results of the multicenter RECENT study. *Kardiol Pol*. 2008 Jun;66 (6):642–9.
14. Manderbacka K, Keskimäki I, Reunanen A, Klaukka T. Equity in the use of antithrombotic drugs, beta-blockers and statins among Finnish coronary patients. *Int J Equity Health*. 2008 Jun 30;7:16.
15. Sharma KK, Gupta R, Agrawal A et al. Low use of statins and other coronary secondary prevention therapies in primary and secondary care in India. *Vasc Health Risk Manag*. 2009;5:1007–14.
16. Старостин И. В., Талицкий К. А., Булкина О. С. и др. Коллатеральный кровоток в миокарде: роль фактора роста эндотелия сосудов. *Кардиология*. 2012;52 (11):49–55.
17. Cai W, Kocsis E, Luo X et al. Expression of endothelial nitric oxide synthase in the vascular wall during arteriogenesis. *Mol Cell Biochem*. 2004 Sep;264 (1-2):193–200.
18. Schaper W. Collateral circulation: past and present. *Basic Res Cardiol*. 2009 Jan;104 (1):5–21.
19. Semenza GL. Regulation of mammalian O<sub>2</sub> homeostasis by hypoxia-inducible factor-1. *Annu Rev Cell Dev Biol*. 1999;15:551–78.
20. Lin TH, Wang CL, Su HM et al. Functional vascular endothelial growth factor gene polymorphisms and diabetes: Effect on coronary collaterals in patients with significant coronary artery disease. *Clin Chim Acta*. 2010 Nov 11;411 (21-22):1688–93.

МАТЕРИАЛ ПОСТУПИЛ В РЕДАКЦИЮ 23/01/2015

Крылова Н. С.<sup>1</sup>, Хашиева Ф. М.<sup>1</sup>, Демкина А. Е.<sup>1</sup>, Ковалевская Е. А.<sup>2</sup>, Потешкина Н. Г.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> – ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» МЗ РФ, 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1

<sup>2</sup> – ГБУЗ «ГКБ №52 ДЗМ», 123182, Москва, ул. Пехотная, д. 3

## ГИПЕРТРОФИЧЕСКАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ И АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ: ВОЗМОЖНО ЛИ СОЧЕТАНИЕ?

УДК 616.12–007.61+008.331.1–079.4

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ, ГИПЕРТРОФИЧЕСКАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ, ГИПЕРТРОФИЯ МИОКАРДА, ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

*Ссылка для цитирования:* Крылова Н. С., Хашиева Ф. М., Демкина А. Е. и др. Гипертрофическая кардиомиопатия и артериальная гипертензия: возможно ли сочетание? *Сердце: журнал для практикующих врачей.* 2015;14 (3):164–169

### РЕЗЮМЕ

В течение многих лет считалось, что гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) – заболевание молодых людей с высоким риском внезапной сердечной смерти. Такое представление было связано с тем, что в поле зрения специалистов попадали пациенты с тяжелыми вариантами течения ГКМП и яркой клинической симптоматикой. У большинства таких пациентов АД было нормальным или пониженным. Поэтому долгое время полагали, что для ГКМП характерна исключительно артериальная гипотензия. С внедрением ЭхоКГ в клиническую практику было установлено, что эта болезнь может протекать бессимптомно или с умеренными клиническими проявлениями, а диагноз устанавливаться случайно при диспансеризации. В многочисленных современных исследованиях показано, что больные с ГКМП могут доживать до пожилого и старческого возраста, когда появляется сопутствующая патология, в частности, АГ. В настоящее время возможность сочетания ГКМП и АГ признается большинством специалистов.

Krylova N. S.<sup>1</sup>, Khashieva F. M.<sup>1</sup>, Demkina A. E.<sup>1</sup>, Kovalevskaya E. A.<sup>2</sup>, Poteshkina N. G.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> – State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education “N. I. Pirogov Russian National Research Medical University” of the RF Ministry of Health Care, Ostrovityanova 1, Moscow 117997

<sup>2</sup> – State Budgetary Institution of Health Care, “Municipal Clinical Hospital #52 of the Moscow Department of Health Care”, Pekhotnaya 3, Moscow 123182

## HYPERTROPHIC CARDIOMYOPATHY AND ARTERIAL HYPERTENSION: IS A COMBINATION POSSIBLE?

**KEYWORDS:** HYPERTENSION, HYPERTROPHIC CARDIOMYOPATHY, MYOCARDIAL HYPERTROPHY, DIFFERENTIAL DIAGNOSIS

*For citation:* Krylova N. S., Khashieva F. M., Demkina A. E. et al. Hypertrophic cardiomyopathy and arterial hypertension: is a combination possible? *Russian Heart Journal.* 2015;14 (3):164–169

### SUMMARY

For many years, HCMP has been considered a disease of young people at a high risk of sudden cardiac death. This idea was due to common presentation of patients with severe HCMP and pronounced clinical symptoms. Most of such patients had normal or reduced BP. For this reason, it has been assumed for a long time that only arterial hypotension was characteristic of HCMP. After implementation of EchoCG in clinical practice, it was found that this disease may be asymptomatic or have moderate clinical manifestations, and can be diagnosed accidentally during an annual examination. Multiple modern studies have shown that patients with HCMP can survive through elderly and senile age, when they develop comorbidity, specifically AH. At present, the most of specialists acknowledge a possibility of combined HCMP and AH.

Согласно клиническим рекомендациям Американского общества кардиологов (АСС/АНА) от 2011 г. гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) представляет собой первичное заболевание миокарда, обусловленное мутациями в генах, кодирующих сократительные белки миокарда (тяжелые цепи β-миозина, тропонин Т, миозин-связывающий белок С и др.), вследствие чего ГКМП еще называют «болезнью саркомера» [1, 2]. В рекомендациях Европейского общества кардиологов (ESC) от 2014 г. термин ГКМП рассматривается в более широком аспекте. Принимая за основу фенотипические проявления заболевания, ESC предлагает использование диагноза ГКМП во всех случаях гипертрофии миокарда, не связанной с повышением пост- или преднагрузки, т. е. в отсутствие гемодинамического стресса, спо-

собного привести к развитию имеющейся у пациента гипертрофии (АГ, клапанных пороков сердца и др.) [3, 4]. Таким образом, в предложенной интерпретации ГКМП представляет собой гетерогенную группу заболеваний, куда, кроме собственно ГКМП, как «болезни саркомера», обусловленной генетическими мутациями сократительных белков миокарда, входят амилоидоз, болезни накопления и ряд наследственных синдромов с системными проявлениями (Noonan's, LEOPARD синдромы и др.). Такая классификация предложена ввиду того, что в повседневной клинической практике зачастую трудно бывает установить истинную причину увеличения толщины и массы ЛЖ без применения дополнительных методов исследования, в том числе гистологических. Поэтому термин «ГКМП» в данном случае используется

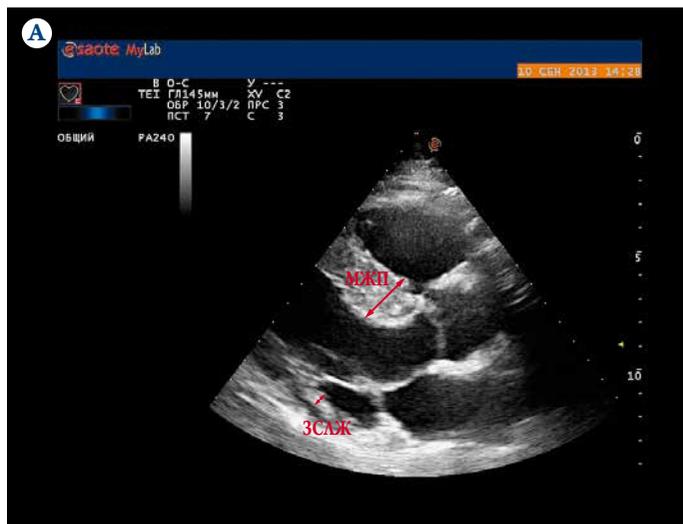
как отправная точка для дальнейших клинических исследований, как это принято в педиатрической практике [4]. Однако учитывая совершенно разные подходы к лечению, а также оценке риска сердечно-сосудистых осложнений, в частности, внезапной сердечной смерти (ВСС), при «болезни саркомера», болезнях накопления, инфильтративных заболеваниях сердца и других наследственных патологиях использование единого термина для обозначения этих состояний представляется не совсем правильным [2]. Учитывая, что термин «болезнь саркомера» не принято использовать при формулировке диагноза, а в случае болезней накопления и инфильтративных заболеваний каждое из них имеет свое общепринятое название (болезнь Фабри, гликогенозы различных типов, болезнь Данона и др.) в клинической практике наиболее адекватным представляется использование термина «ГКМП» для обозначения генетически обусловленной патологии сократительных белков миокарда. Именно такая трактовка ГКМП принята в России согласно национальным рекомендациям 2014 г. [5].

Распространенность ГКМП в общей популяции относительно высока – около 20 случаев на 10 тыс. населения [1, 3, 5]. Гистологическим проявлением ГКМП служит хаотическое, дезорганизованное расположение гипертрофированных кардиомиоцитов с явлениями интерстициального фиброза и поражением мелких коронарных артерий в виде гипертрофии мышечного слоя и сужении их просвета. Классическим фенотипическим проявлением ГКМП является асимметричная гипертрофия ЛЖ с почти обязательным вовлечением в процесс межжелудочковой перегородки (МЖП), уменьшением полости ЛЖ и развитием его диастолической дисфункции. Обструкция выносящего тракта ЛЖ (ВТАЖ) нередко наблюдается при выраженной гипертрофии базальных отделов МЖП. Однако встречаются редкие варианты заболевания с развитием среднежелудочковой и даже апикальной обструкции ЛЖ [1, 3, 5, 6].

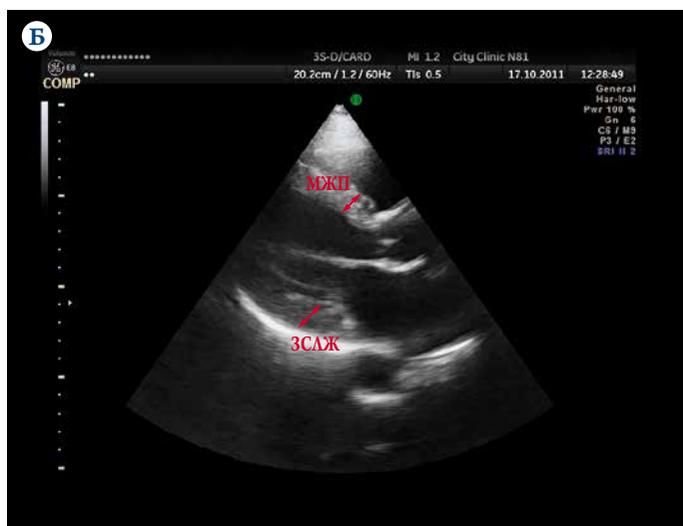
В большинстве случаев для установления диагноза ГКМП, помимо анамнеза и объективного осмотра, достаточно данных ЭКГ и ЭхоКГ [1, 3, 5, 6]. Выявление выраженной гипертрофии МЖП, нередко превышающей 2 см, а в ряде случаев достигающей 4 см, с коэффициентом асимметрии ЛЖ (отношение МЖП/задняя стенка (ЗС) ЛЖ) более 1,5 обычно не вызывает сомнений в наличии ГКМП (рис. 1А).

Хотя генетическое исследование является «золотым стандартом» диагностики ГКМП, выявить наличие мутаций удастся не более чем у 50–60% пациентов с ГКМП. Это связано с большим количеством мутаций (более 1400) в 11 генах, ответственных за развитие болезни. Поэтому отрицательный результат скрининга, который обычно проводится не более чем в 1–3 генах, не исключает диагноз ГКМП [7–9].

В течение нескольких десятилетий было распространено мнение, что ГКМП – болезнь молодых людей, неред-



А – ЭхоКГ пациента с ГКМП 42-х лет.



Б – ЭхоКГ пациента с АГ 56 лет.

**Рисунок 1.** ЭхоКГ в парастернальной позиции по длинной оси ЛЖ

ко обреченных на внезапную сердечную смерть (ВСС). Такое представление было связано с тем, что в поле зрения специалистов попадали в основном пациенты с тяжелыми вариантами течения ГКМП и яркой клинической симптоматикой – обмороками, нарушениями ритма (желудочковая тахикардия), выраженной одышкой, приступами стенокардии [6, 10–12]. У большинства таких пациентов АД было нормальным или пониженным. Поэтому долгое время считалось, что для ГКМП характерна исключительно артериальная гипотензия.

Внедрение ЭхоКГ в клиническую практику перевернуло наши представления о ГКМП. Было установлено, что у многих пациентов заболевание может протекать бессимптомно или с умеренными клиническими проявлениями, а диагноз устанавливаться случайно при диспансеризации [1, 3, 5, 6].



**Рисунок 2.** ЭхоКГ пациентки с выраженной гипертрофией ЛЖ. Парастернальная позиция по длинной оси ЛЖ.

В многочисленных исследованиях показано, что больные с ГКМП могут доживать до пожилого и старческого возраста [1, 3, 5, 13, 14]. А с возрастом, как известно, у 35–40% населения развивается АГ [15, 16]. Больные с ГКМП не являются исключением. В настоящее время возможность сочетания ГКМП и АГ признается большинством специалистов. По данным профессора Якушина С. С. из Рязанского кардиологического диспансера, сопутствующая АГ выявлена у 23,5% больных с ГКМП [17]. Среднее САД в группе из 24 пациентов с ГКМП составило  $144,8 \pm 4,75$  мм рт. ст., ДАД –  $89 \pm 0,58$  мм рт. ст. При этом по данным ЭхоКГ толщина МЖП составила  $2,39 \pm 0,21$  см. Экстремальная гипертрофия ЛЖ (более 3 см) наблюдалась у 3 женщин. Японские исследователи Kato с соавт. установили наличие сочетания ГКМП и АГ в 20% случаях при обследовании больных в возрасте от 60 до 85 лет [18]. Караулова Ю. А. с соавт. из 39 обследованных больных ГКМП у 23% выявили АГ [19]. В то же время согласно нашим собственным наблюдениям, опубликованным ранее, при обследовании 42 больных ГКМП в возрасте  $49,8 \pm 15,3$  лет по данным суточного мониторирования АД АГ выявлена у 29 (69%) больных [20]. Суммируя данные литературы, сопутствующая АГ имеет место у 18,3–62% больных ГКМП с тенденцией к увеличению с возрастом [17, 21]. В литературе описаны случаи гипертонических кризов у больных ГКМП. Раи RV с соавт. приведен клинический пример с пациентом 50 лет, страдающим обструктивной формой ГКМП и сопутствующей АГ, перенесшим ранее алкогольную абляцию МЖП по поводу обструкции выносящего тракта ЛЖ. При травматической ампутации левой руки ниже локтя у больного развился гипертонический криз с повышением АД до 210/120 мм рт. ст. [22]. Известно, что ожирение нередко сопровождается сопутствующей АГ. Olivotto I. с соавт. изучали влияние ожирения на фенотипические проявления и течение ГКМП у 275 больных в воз-

расте  $48 \pm 14$  лет. Сопутствующая АГ обнаружена у 75 (27%) пациентов, при этом с повышением массы тела наблюдалось увеличение числа больных, страдающих АГ (с 12 до 38%,  $p=0,001$ ) [23].

Признание возможности сосуществования ГКМП и АГ поставило перед исследователями проблему дифференциальной диагностики гипертонического сердца и ГКМП с сопутствующей АГ. Особенно актуальной эта задача представляется у пациентов с толщиной стенки ЛЖ менее 20 мм при отсутствии внутривентрикулярной обструкции (рис. 2).

Многие кардиологи наличие значительной гипертрофии ЛЖ у пациентов с АГ не расценивают как диагностический признак ГКМП, ссылаясь на клинические рекомендации, где указано, что диагностика ГКМП подразумевает исключение другой патологии, способной вызвать гипертрофию миокарда, в частности АГ. Однако важно обратить внимание на ключевой момент в рекомендациях по диагностике ГКМП: «ГКМП устанавливается после исключения патологии, способной вызвать ту степень гипертрофии миокарда, которая наблюдается у данного больного». Таким образом, делается акцент на необходимости сопоставления степени АГ и выраженности гипертрофии ЛЖ. Наличием у больного мягкой или умеренной АГ нельзя объяснить выраженную гипертрофию ЛЖ, превышающую 15 мм. Нередко ключ к правильному диагнозу заключается в тщательно собранном анамнезе пациента. При ГКМП гипертрофия ЛЖ при ЭхоКГ выявляется задолго до дебюта АГ.

При дифференциальной диагностике гипертонического сердца и ГКМП следует учитывать клинично-анамнестические данные, характер и выраженность гипертрофии ЛЖ, особенности внутрисердечной гемодинамики. Известно, что обмороки при физической нагрузке для АГ не характерны. При АГ чаще всего выявляется симметричная гипертрофия ЛЖ, когда МЖП и задняя стенка ЛЖ утолщены примерно в одинаковой степени (рис. 1Б). Напротив, при ГКМП обычно имеет место асимметричная гипертрофия МЖП. Толщина МЖП более 15 мм свидетельствует в пользу ГКМП, менее 15 мм – в пользу гипертонического сердца. Объем полости ЛЖ при ГКМП чаще всего уменьшен, а у больных с гипертоническим сердцем полость ЛЖ нормальных размеров или увеличена. Фракция выброса ЛЖ у больных ГКМП в большинстве случаев повышена, что не характерно для больных гипертонической болезнью. Наконец, наличие внутривентрикулярного градиента давления практически исключает диагноз гипертонического сердца. В ряде случаев неадекватная реакция на назначение вазодилататоров помогает в диагностике ГКМП. В отличие от больных АГ (с гипертрофией ЛЖ или без нее) больные ГКМП характеризуются выраженной непереносимостью артериальных вазодилататоров (дигидропиридиновых АСа<sup>2+</sup>, иАПФ, антагонистов рецепторов к АП), а также нитратов (при сопутствующем синдроме стенокардии). Даже однократный прием этих пре-

паратов нередко вызывает артериальную гипотонию, головокружения и обмороки. Напротив, β-АБ, как правило, очень хорошо переносятся больными, обеспечивают удовлетворительный контроль уровня АД и оказывают положительный симптоматический эффект [1, 3, 6, 17, 23]. Приведенные выше дифференциально-диагностические критерии суммированы в таблице 1.

В рекомендациях ESC 2014 г. предложен следующий подход к решению вышеприведенной проблемы [3] (табл. 2). В вышеупомянутом исследовании Olivotto I с соавт. у пациентов с АГ диагноз ГКМП устанавливался на основании одного или более нижеприведенных признаков [23]:

- наличие ГКМП-ассоциированных мутаций у больного или семейный характер заболевания;
- дебют АГ несколько лет спустя после диагностики ГКМП;
- максимальная толщина стенки ЛЖ превышала ожидаемые значения, которые могут быть вызваны наличием АГ (более 20 мм);
- наличие значительного удлинения створок митрального клапана;
- динамическая обструкция ВЛЖ более 30 мм рт. ст. в покое;
- отсроченное накопление гадолиния при контрастной МРТ сердца, характерное для ГКМП (в толще стенки ЛЖ или трансмурально).

Рядом авторов предложены математические подходы к решению проблемы дифференциальной диагностики. В исследовании Гладышевой Е. П. предложена математическая модель дифференциальной диагностики ГКМП и других заболеваний, сопровождающихся гипертрофией

миокарда ЛЖ [24]. При анализе собранного материала отмечено, что при ГКМП гипертрофия ЛЖ по степени выраженности превосходила гипертрофию при других заболеваниях и состояниях и составляла, как правило, более 1,5 см. При вторичных гипертрофиях она чаще носила симметричный характер с утолщением и ЗСЛЖ. В связи с тем, что не было выделено абсолютного признака или группы признаков, позволяющих достоверно отличать ГКМП от гипертрофии миокарда при АГ, ИБС, а также у спортсменов, Гладышевой Е. П. был проведен дискриминантный анализ с выделением группы предикторов дифференциальной диагностики [24]. Были предложены две функции, задающие координату точки на номограмме, отображающей распределение групп гипертрофии в условном пространстве. Функции имели следующий вид:

$$F1 = 4,101 + 0,557 \times (\text{пол}) - 0,023 \times (\text{возраст}) + 1,141 \times (I \text{ ФК}) + 1,147 \times (II \text{ ФК}) + 1,693 \times (\text{депрессия } ST_{aVL-F}) - 0,866 \times (P_{II} > 0,1'') - 1,239 \times (\text{КДРЛЖ}) + 0,004 \times (\text{ММЛЖ})$$

$$F2 = 0,776 - 1,166 \times (\text{пол}) + 0,041 \times (\text{возраст}) + 0,678 \times (I \text{ ФК}) - 0,270 \times (II \text{ ФК}) - 0,147 \times (\text{депрессия } ST_{aVL-F}) + 0,386 \times (P_{II} > 0,1'') - 0,718 \times (\text{КДРЛЖ}) + 0,008 \times (\text{ММЛЖ})$$

Точность расчетов для ГКМП составила 82,3%, для группы ИБС и АГ – 82,9%, для спортсменов – 91,3%.

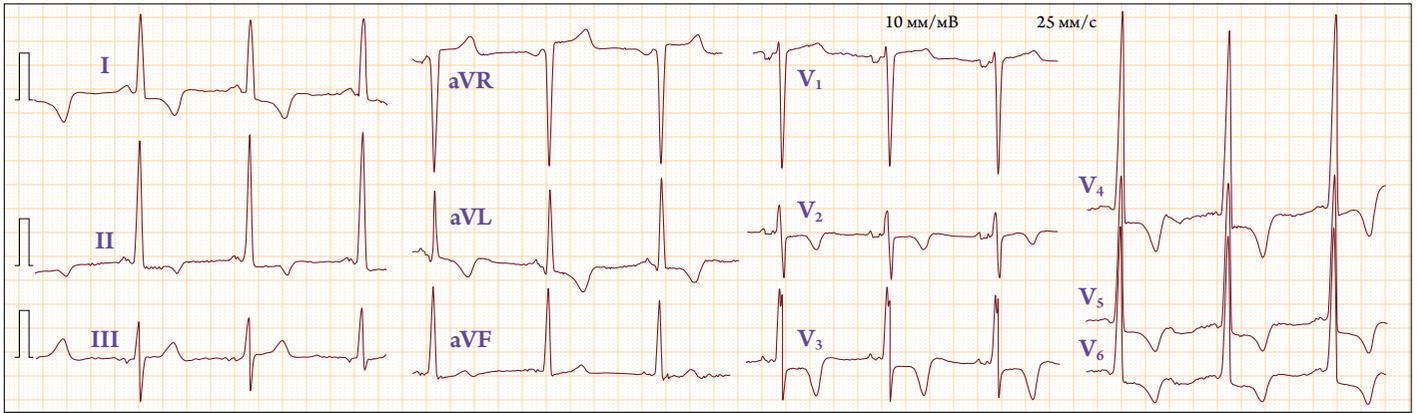
Исходя из представленных функций к факторам, определяющим наличие у пациента того или иного заболевания, приводящего к гипертрофии миокарда, относятся пол и возраст больного, выраженность СН, наличие нару-

**Таблица 1.** Дифференциальная диагностика ГКМП и гипертонического сердца

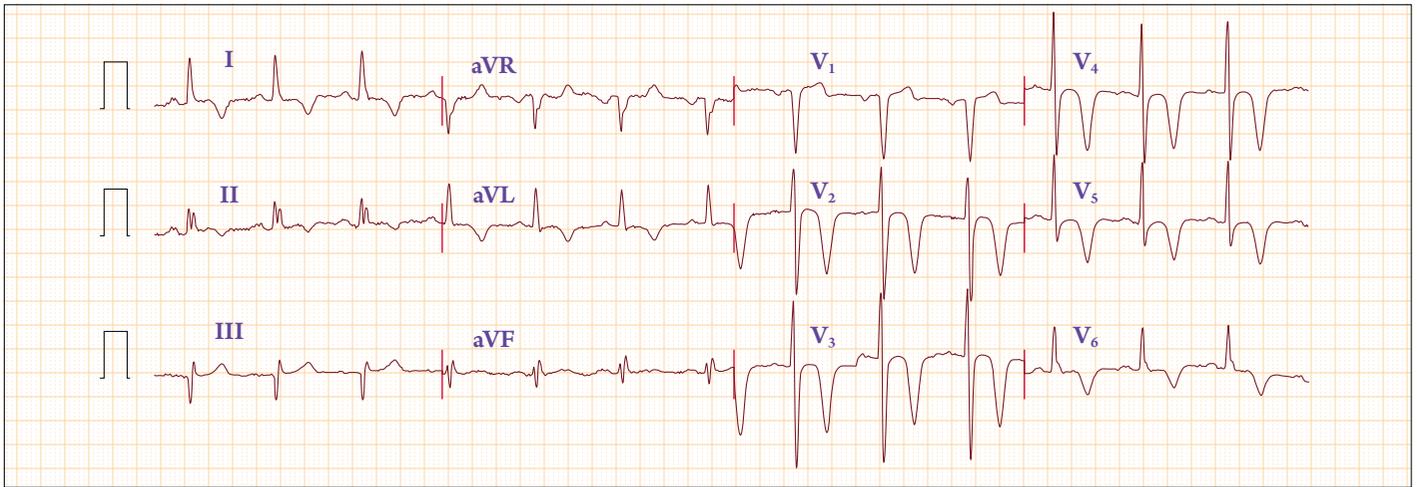
Признаки	Гипертоническое сердце	ГКМП
Характер гипертрофии ЛЖ	обычно симметричная	обычно асимметричная
Толщина МЖП	менее 15 мм	15 мм и более
Полость ЛЖ в диастолу	нормальна или увеличена	менее 45 мм
ФВ ЛЖ	нормальна или снижена	нормальна или повышена
Внутрижелудочковый градиент давления	отсутствует	нередко имеет место
Реакция на вазодилататоры	адекватная	неадекватная

**Таблица 2.** Клинические особенности, позволяющие проводить дифференциальную диагностику ГКМП и гипертонического сердца

Клинические особенности, ассоциированные с АГ	
Нормальная ЭКГ или изолированные вольтажные признаки гипертрофии ЛЖ без нарушения фазы реполяризации	
Регресс гипертрофии миокарда ЛЖ через 6–12 месяцев гипотензивной терапии с хорошим контролем САД (>130 мм рт. ст.)	
Клинические особенности, ассоциированные с ГКМП	
Семейный анамнез заболевания – наличие родственников, страдающих ГКМП	
Гипертрофия ПЖ	
Участки отсроченного накопления гадолиния в стенках ПЖ или максимально гипертрофированных сегментах ЛЖ	
Максимальная толщина стенки ЛЖ >15 мм (для представителей белой расы), ≥20 мм (для представителей черной расы)	
Тяжелая степень диастолической дисфункции	
Выраженные нарушения реполяризации, нарушения проводимости, патологические зубцы Q (рис. 3 и 4)	



**Рисунок 3.** ЭКГ больной с ГКМП, 66 лет. На фоне вольтажных признаков гипертрофии ЛЖ регистрируются выраженные нарушения фазы реполяризации в виде депрессии сегмента ST и глубоких отрицательных зубцов T в I, aVL, V<sub>3</sub>-V<sub>6</sub>



**Рисунок 4.** ЭКГ больного с ГКМП, 47 лет. Регистрируются выраженные нарушения фазы реполяризации в виде глубоких отрицательных зубцов T в V<sub>2</sub>-V<sub>6</sub>

шений реполяризации, ЭКГ признаки гипертрофии ЛП, размер полости и масса миокарда ЛЖ.

Нами в опубликованной ранее работе также предложена методика дифференциальной диагностики, которая предполагает применение теста с динамической физической нагрузкой (ФН) [20]. При АГ переносимость ФН оказалась выше, чем при ГКМП. В то же время при ГКМП на пике нагрузки были ниже уровень САД, дольше время восстановления. Наиболее частой причиной прекращения теста при ГКМП являлась одышка – 38%, а при АГ – 4%, нарушения ритма сердца при нагрузке отмечены при ГКМП в 12,5% случаев, при АГ их не было. Данные предикторы вошли в состав формулы для дифференциальной диагностики ГКМП и гипертонического сердца наряду с неадекватной реакцией АД (НРАД) и стенокардией при нагрузке:

$$\text{Диагноз} = 0,41 \times \text{САД}_{\text{пик}} - 40,79 - 3,65 \times \text{ВВ} - 13,34 \times \text{Одышка} - 41,87 \times \text{Экстрасистолия} - 1000 \times \text{Другое НРАД}$$

где САД<sub>пик</sub> – САД (мм рт. ст.) на пике ФН, ВВ – время восстановления гемодинамических показателей после ФН (мин). Одышка – наличие одышки, как критерия прекра-

щения ФН – 1, отсутствие – 0. Экстрасистолия – наличие частой желудочковой или предсердной экстрасистолии на высоте ФН – 1, отсутствие – 0. Другое – НРАД на ФН (поскольку известно, что это атрибут ГКМП), депрессия сегмента ST или приступ стенокардии во время ФН (характерный признак ГКМП после исключения атеросклероза по данным коронароангиографии).

Для больных ГКМП результат, получаемый по формуле меньше 0, а для пациентов с гипертоническим сердцем – больше 0. Величина параметра хи-квадрат ( $\chi^2$ ) для данной функции составила 47,75, df=4 ( $p < 0,00001$ ). Тест Фишера подтвердил достоверность формулы с уровнем  $p < 0,0001$ .

Основными препаратами, рекомендованными для лечения ГКМП, эффект которых доказан (класс рекомендаций I, уровень доказательности B), являются  $\beta$ -АБ ( $\beta$ -АБ) и АСа<sup>2+</sup> недигидропиридинового ряда (верапамил) [1, 3, 6].  $\beta$ -АБ стали первой и по сей день остаются наиболее эффективной группой лекарственных средств, применяемых при ГКМП. Благодаря отрицательному инотропному действию и уменьшению активации симпатoadrenalной системы при физическом и эмоциональ-

ном напряжении  $\beta$ -АБ предотвращают возникновение или повышение градиента обструкции и способствуют снижению АД при АГ. При непереносимости или наличии противопоказаний к  $\beta$ -АБ назначают верапамил.

Низкие дозы тиазидных и тиазидоподобных диуретиков (Шб, С) можно добавлять пациентам при наличии одышки, а также для достижения целевых значений АД [3, 6].

В качестве дополнительных препаратов для уменьшения клинической симптоматики и функционального состояния сердца, а также достижения целевых значений АД возможно применение иАПФ или антагонистов рецепторов ангиотензина (АРА) у пациентов с необструктивной формой ГКМП [1, 3, 5, 6]. В экспериментальных моделях на животных было показано, что лече-

ние этими группами препаратов предупреждает прогрессирование гипертрофии ЛЖ при ГКМП. Аналогичные данные приводятся в ряде наблюдений за пациентами с необструктивной ГКМП в сочетании с АГ, где добавление к базисной терапии  $\beta$ -АБ, иАПФ или АРА приводило к снижению АД, а у части больных – к уменьшению выраженности гипертрофии миокарда [1, 3, 6]. Важно помнить, что эта группа препаратов противопоказана при обструктивной форме, так как за счет вазодилатирующего действия может уменьшать пред- и постнагрузку, конечно-диастолический объем и усиливать обструкцию. В связи с этим, прежде чем назначать иАПФ/АРА, необходимо убедиться, что у больного нет обструкции (в том числе и латентной) ВТАЖ [1, 3, 5, 6].

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Gersh BJ, Maron BJ, Bonow RO et al. 2011 ACCF/AHA Guideline for the diagnosis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2011 Dec 13;124 (24):e783–831.
- Maron BJ, Towbin JA, Thiene G et al. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an AHA Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation*. 2006 Apr 11;113 (14):1807–16.
- Elliott PM, Anastakis A, Borger MA et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2014 Oct 14;35 (39):2733–79.
- Elliott P, Andersson B, Arbustini E et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society of Cardiology working group on myocardial and pericardial diseases. *Eur Heart J*. 2008 Jan;29 (2):270–6.
- Агеев Ф. Т., Габрусенко С. А., Постнов А. Ю. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению кардиомиопатий (гипертрофическая). *Евразийский кардиологический журнал*. 2014;3:5–23.
- Беленков Ю. Н., Привалова Е. В., Каплунова В. Ю. Гипертрофическая кардиомиопатия: руководство для врачей. – М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2011. – 392с.
- Force T, Bonow RO, Houser SR et al. Research priorities in hypertrophic cardiomyopathy: report of a Working Group of the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Circulation*. 2010 Sep 14;122 (11):1130–3.
- Tian T, Liu Y, Zhou X, Song L. Progress in the molecular genetics of hypertrophic cardiomyopathy: a mini-review. *Gerontology*. 2013;59 (3):199–205.
- Kassem HSh, Azer RS, Saber-Ayad M et al. Early results of sarcomeric gene screening from the Egyptian National BA-HCM Program. *J Cardiovasc Transl Res*. 2013 Feb;6 (1):65–80.
- McKenna WJ, Deanfield JE. Hypertrophic cardiomyopathy: an important cause of sudden death. *Arch Dis Child*. 1984 Oct;59 (10):971–5.
- Fiddler GI, Tajik AJ, Weidman W et al. Idiopathic hypertrophic subaortic stenosis in the young. *Am J Cardiol*. 1978 Nov;42 (5):793–9.
- Maron BJ, Roberts WC, Edwards JE et al. Sudden death in patients with hypertrophic cardiomyopathy: characterization of 26 patients with functional limitation. *Am J Cardiol*. 1978 May 1;41 (5):803–10.
- Kubo T, Kitaoka H, Okawa M et al. Hypertrophic cardiomyopathy in the elderly. *Geriatr Gerontol Int*. 2010 Jan;10 (1):9–16.
- Bonow RO, Mann DL, Ziper DP, Libby P. Braunwald's Heart disease. A textbook of cardiovascular medicine. Single volume, ninth edition. – Elsevier, 2012. – 2048p.
- 2013 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *Russ J Cardiol*. 2014;1 (105):7–94.
- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2013 Jul;31 (7):1281–357.
- Якушин С. С. Гипертрофическая кардиомиопатия и сочетанная патология. Труды XIII Российской национальной конференции «Человек и лекарство». – М., 2006. – с 47–52.
- Kato TS, Noda A, Izawa H et al. Discrimination of nonobstructive hypertrophic cardiomyopathy from hypertensive left ventricular hypertrophy on the basis of strain rate imaging by tissue Doppler ultrasonography. *Circulation*. 2004 Dec 21;110 (25):3808–14.
- Караулова Ю. Л. Гипертрофия левого желудочка при артериальной гипертензии и гипертрофической кардиомиопатии: детерминанты эволюции, оптимизация методов диагностики и лечения, динамика на фоне длительной медикаментозной терапии. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2009. – 39с.
- Крылова Н. С., Крылов А. Л., Потешкина Н. Г. Дифференциальная диагностика гипертрофической кардиомиопатии и гипертонического сердца с помощью тестов с физической нагрузкой. *Российский кардиологический журнал*. 2014;5 (109):29–34.
- Aslam F, Haque A, Foody J, Shirani J. The frequency and functional impact of overlapping hypertension on hypertrophic cardiomyopathy: a single-center experience. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2010 Apr;12 (4):240–5.
- Pai RV, Hegde HV, Santhosh M et al. Bilateral brachial plexus blocks in a patient of hypertrophic obstructive cardiomyopathy with hypertensive crisis. *Indian J Anaesth*. 2013 Jan;57 (1):72–5.
- Olivetto I, Maron BJ, Tomberli B et al. Obesity and its association to phenotype and clinical course in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Jul 30;62 (5):449–57.
- Гладышева Е. П. Сравнительное изучение особенностей структурно-функционального состояния сердца при гипертрофической кардиомиопатии, гипертонической болезни, ишемической болезни сердца и «спортивном сердце». Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Челябинск, 2005. – 22 с.

МАТЕРИАЛ ПОСТУПИЛ В РЕДАКЦИЮ 05/03/2015

Рябова Т. Р., Соколов А. А., Рябов В. В.

ФГБУ «НИИ кардиологии» СО РАМН, 634012, Томск, ул. Киевская, д. 111а

## СТРЕСС-ЭХОКАРДИОГРАФИЯ ПРИ ПОРОКАХ АОРТАЛЬНОГО КЛАПАНА. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ВОПРОСА

УДК 616.126.52-073.86

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** ПОРОК АОРТАЛЬНОГО КЛАПАНА, ЭХОКГ

*Ссылка для цитирования:* Рябова Т. Р., Соколов А. А., Рябов В. В. Стресс-эхокардиография при пороках аортального клапана. Современное состояние вопроса. Сердце: журнал для практикующих врачей. 2015;14 (3):170–179

### РЕЗЮМЕ

Представлен обзор литературы о возможностях современной нагрузочной ЭхоКГ у пациентов с приобретенными пороками аортального клапана (АК). Дано патофизиологическое обоснование метода, приведены показания, методологические подходы и перспективы применения стресс-ЭхоКГ для оценки функциональной способности сердца при различных вариантах аортального стеноза (АС).

Ryabova T. R., Sokolov A. A., Ryabov V. V.

Federal State Budgetary Institution, “Research Institute of Cardiology”

at the Siberian Division of the Russian Academy of Medical Sciences, Kievskaya 111a, Tomsk 634012

### STRESS ECHOCARDIOGRAPHY IN AORTIC VALVE DEFECTS. STATE OF THE ART

**KEYWORDS:** AORTIC VALVE DEFECT, ECHO CG

*For citation:* Ryabova T. R., Sokolov A. A., Ryabov V. V. Stress echocardiography in aortic valve defects. State of the art. Russian Heart Journal. 2015;14 (3):170–179

### SUMMARY

The review presents capabilities of the modern stress-EchoCG in patients with acquired defects of the aortic valve (AV). The authors provide a pathophysiological justification of the method, indications, methodological approaches, and prospects of using stress-EchoCG for evaluation of heart functionality in different variants of aortic stenosis (AS).

Стресс-ЭхоКГ, как метод функциональной диагностики, с успехом используется в течение последних 30 лет у больных с известной или предполагаемой ИБС для оценки выраженности ишемии и/или жизнеспособности миокарда [1, 2]. В то же время значение стресс-ЭхоКГ при приобретенных клапанных пороках сердца во многом не определено [3]. Традиционно функцию клапанов сердца оценивают в покое. Между тем, изменения гемодинамики при нагрузке влияют на функциональные параметры пораженных клапанов, что и является обоснованием применения стресс-ЭхоКГ для оценки тяжести клапанных поражений. Однако исчерпывающие рекомендации по применению нагрузочной ЭхоКГ у больных с приобретенными пороками сердца в настоящее время отсутствуют.

Возможность неинвазивно оценить изменения функции клапанов и желудочков сердца, гемодинамику, давление в легочной артерии, сопоставляя полученные данные с общей функциональной способностью и симптомами в условиях нагрузки, врач может получить важную клинико-диагностическую и прогностическую информацию, влияющую на определение дальнейшей тактики ведения больного и установление оптимальных сроков хирургиче-

ского вмешательства. Эксперты Европейского (ЕАЕ/ESC 2008, ESC/ЕАСТС 2012) и Американского (АСЕ 2007) обществ определили ситуации, в которых стресс-ЭхоКГ помогает хирургам принимать клинические решения [4–8]. Высокая технологичность, доступность и универсальность ультразвукового метода визуализации сердца позволяют широко использовать его в сложных диагностических ситуациях, выходящих за пределы оценки ишемии. Например, при дилатационной кардиомиопатии, ХСН, гипертрофической кардиомиопатии, «сердце атлета», приобретенных и врожденных пороках сердца, легочной гипертензии, трансплантологии сердца [2, 3, 9–12].

Стресс-ЭхоКГ позволяет выявить связь одышки, довольно неспецифичного симптома, с тяжестью поражения клапанов [7]. Кроме того, стресс-ЭхоКГ, как функциональный нагрузочный тест, имеет определенное прогностическое значение при клапанных пороках сердца. Таким образом, стресс-ЭхоКГ становится все более важным диагностическим инструментом, хотя все еще не является доступным широко в клинической практике из-за определенной сложности технического выполнения и необходимости достаточного опыта проведения этих исследований [7].

Таблица 1. Клиническое использование стресс ЭхоКГ при АС

Клиническая ситуация	Метод	Измеряемые параметры	Прогностические параметры	Диагностические параметры
Асимптомный выраженный АС	ВЭМ тредмил	ТФН; симптомы; Др; ФВ ЛЖ	Симптомы ↑ Др ≥ 18 мм рт. ст.	Симптомы ↑ Др ≥ 18 мм рт. ст.
Умеренный АС с симптомами	ВЭМ тредмил	НЛС; Др; ФВ ЛЖ	Симптомы ↑ Др ≥ 18 мм рт. ст.	новые НЛС – ИБС
АС с малым УО и низким градиентом давления	Добутамин (низкие дозы)	LVOT VTI; АК VTI; Др; AVA	↑ УО >20% предполагает наличие сократительного резерва	Выраженный АС: AVA ↔; Др ↑ Псевдоотяжелый АС: AVA ↑; Др ↔

ВЭМ – велоэргометр; Др – средний градиент давления; НЛС – нарушения локальной сократимости; LVOT – выводной тракт ЛЖ; VTI – интеграл линейной скорости; АК – аортальный клапан; AVA – площадь отверстия АК; ↑ – увеличение; ↔ – отсутствие изменений.

Эхокардиографическими критериями выраженного аортального стеноза (АС) являются максимальная скорость трансаортального потока >4 м/с, средний градиент давления >40 мм рт. ст., площадь отверстия АК (AVA) ≤ 1 см<sup>2</sup> или индекс AVA ≤ 0,6 см<sup>2</sup>/м<sup>2</sup>. На практике не всегда наблюдается прямая взаимосвязь между инструментально определенной тяжестью АС и его клиническими проявлениями. В этих случаях проводят функциональные нагрузочные пробы, цель которых – определить показания и оптимальные сроки для хирургической коррекции порока.

В трех клинических ситуациях у больных АС стресс-ЭхоКГ имеет диагностическое и прогностическое значение (табл. 1):

- бессимптомный выраженный АС,
- низкоградиентный АС при малом УО (в англоязычной литературе используется термин low-flow/low-gradient),
- умеренный АС (нормальный УО) с клиническими проявлениями порока.

### Бессимптомный выраженный аортальный стеноз

Известно, что прогноз у симптомных пациентов с тяжелым АС плохой. Поэтому появление симптомов и/или развитие систолической дисфункции ЛЖ у пациентов с выраженным АС является абсолютным показанием для замены аортального клапана (АК) [7, 13, 14]. Нагрузочные тесты в этой ситуации не дают необходимой для клинициста дополнительной информации и, более того, противопоказаны при наличии стенокардии, синкопе, СН, ФВ ЛЖ <50%, неконтролируемых или симптомных нарушениях ритма сердца. Бессимптомные же больные имеют более благоприятный прогноз, смертность составляет менее 1% в год, что эквивалентно или даже ниже, чем периоперационный риск смерти [15]. Вместе с тем вопрос ведения бессимптомных больных с выраженным АС остается предметом дискуссий, поскольку существуют сторонники и более раннего хирургического вмешательства у этой категории больных [16].

У 1/3 предполагаемых асимптомных больных на самом деле при физической нагрузке могут появляться симптомы забо-

левания, что можно доказать, используя нагрузочные функциональные тесты. Сложно выявлять и интерпретировать такие малоспецифичные симптомы, как утомляемость, головокружение и одышка, особенно у пожилых и пациентов, ведущих малоподвижный образ жизни. Доказать связь симптомов с выраженностью АС можно методом стресс-ЭхоКГ. Тем не менее в настоящее время нет единого мнения относительно прогностической ценности стресс-тестирования.

Rafique A.M. [17] с соавт. выполнили мета-анализ 7 исследований с участием пациентов с бессимптомным тяжелым АС (всего проанализировано 491 больных) с целью оценки прогностической значимости стресс-тестов в развитии неблагоприятных событий, в том числе стенокардии, одышки, острой СН, внезапной смерти, и симптомов, требующих замены АК. Выявлено, что среди больных АС с нормальными результатами нагрузочного теста в течение года наблюдения не было случаев внезапной смерти, а симптомы заболевания появились только у 21% пациентов, тогда как в группе с положительным стресс-тестом внезапная смерть произошла в 5% случаев и симптомы болезни развились у 66% больных. Авторы заключили, что стресс-тестирование у бессимптомных больных тяжелым АС – процедура безопасная, которая выявляет пациентов с риском неблагоприятных сердечных событий и внезапной смерти. Эти данные позволяют предположить, что стресс-тесты могут быть использованы для стратификации риска и принятия решения о сроках замены АК у данной категории больных [17].

Кроме этого, в других исследованиях показано, что определенный в покое средний градиент давления на АК > 35 мм рт. ст., также как индуцированное нагрузкой его повышение на 18–20 мм рт. ст. и более, развитие легочной гипертензии (СДПЖ >60 мм рт. ст.) во время стресса являются независимыми предикторами неблагоприятных исходов у больных АС [18–20].

Наличие индивидуальных вариаций в гемодинамических ответах на нагрузку у больных АС может быть связано с различиями жесткости створок АК и, соответственно, податливости (compliance) АК, которые являются

**Таблица 2. Стресс-протокол должен включать следующие ЭхоКГ параметры**

- Средний трансортальный градиент давления ( $\Delta p$ )
- Площадь отверстия АК/индекс площади отверстия АК (AVA/AVAindex)
- Объемы и ФВ ЛЖ
- VTI АК и VTI LVOT
- УО ЛЖ
- Сердечный выброс ЛЖ (СВ)
- Индекс локальной сократимости ЛЖ
- Анализ тканевого следа (2D-strain)
- Тканевой доплер (пиковые скорости от фиброзных колец)
- Диастола ЛЖ, E/e
- СДПЖ (по скорости трикуспидальной регургитации)
- Митральная регургитация

VTI – интеграл линейной скорости; LVOT – выводной тракт ЛЖ; E/e – соотношение пиковых скоростей раннего диастолического наполнения ЛЖ и раннего движения фиброзного кольца МК

мерой изменения эффективной площади отверстия клапана в ответ на величину трансортального потока [21]. Так, при нагрузке раскрытие створок более податливого клапана больше, и тем самым меньше растет трансклапанный градиент давления в сравнении с более ригидным клапаном. У больных АС, у которых при физической нагрузке появляются симптомы, АК более жесткий в сравнении с асимптомными пациентами [9].

Как Американская ассоциация сердца (АНА)/Американский колледж кардиологов (ACC), так и Европейское общество кардиологов (ESC)/Европейское общество кардио-торакальной хирургии (EACTS) рекомендуют (класс IIb) использовать нагрузочные функциональные тесты у бессимптомных больных выраженным АС для того, чтобы выявить симптомы у пациентов, которые ведут малоподвижный образ жизни [6, 7]. Предпочтительнее использовать стресс-ЭхоКГ с физической нагрузкой на лежащем велоэргометре. Используется традиционный поэтапный протокол с 25 Вт и продолжительностью ступеней, достаточной для регистрации всех показателей гемодинамики (в среднем от 2 до 5 мин).

**Таблица 3. Варианты изменений ЭхоКГ параметров во время нагрузки при асимптомном АС [21]**

Параметры	Результаты
AVA	увеличение: податливый (compliant) АК
	нет изменений: фиксированный и жесткий (non-compliant) АК
$\Delta p$	увеличение: фиксированный и жесткий (non-compliant) АК или сохраненный сократительный резерв (корреляция с ФВ)
	уменьшение: нет сократительного резерва
ФВ ЛЖ	увеличение: сохраненный сократительный резерв
	нет изменений или уменьшение: отсутствие сократительного резерва
TDI 2D-strain (GLS)	уменьшение: нет сократительного резерва
E/e	увеличение: возрастание давления наполнения (КДД ЛЖ)
СДЛА	увеличение > 50 мм рт. ст.: легочная гипертензия
MP	ухудшение или появление: увеличение общей постнагрузки

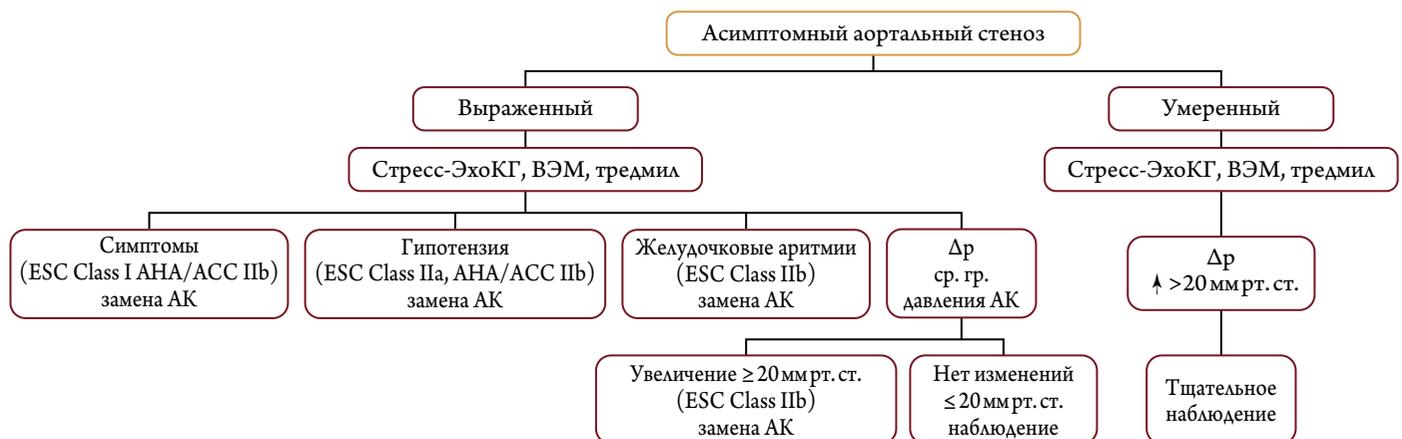
AVA – площадь отверстия АК;  $\Delta p$  – средний градиент давления; TDI – тканевое доплеровское изображение; 2D-strain – анализ деформации миокарда в двухмерном режиме; GLS (global longitudinal strain) – общая продольная деформация; E/e – соотношение пиковых скоростей раннего диастолического наполнения ЛЖ и раннего движения фиброзного кольца МК; MP – митральная регургитация.

Необходимо при этом непрерывно мониторировать ЭКГ, ЭхоКГ, измерять АД в конце каждой ступени (табл. 2).

Критериями положительной пробы считают [21]:

- стенокардию или синкопе/предсинкопе во время нагрузки;
- снижение САД или недостаточный его прирост (< 20 мм рт. ст. от исхода);
- не достижение целевого уровня нагрузки (< 80%);
- депрессию сегмента ST > 2 мм (горизонтальная или косонисходящая, не связанная с другими причинами);
- желудочковые нарушения ритма сердца.

Появление новых нарушений локальной сократимости ЛЖ во время стресса может быть обусловлено не только относительной коронарной недостаточностью и снижением коронарного резерва вследствие выражен-



**Рисунок 1. Алгоритм обследования и ведения больных с бессимптомным АС [9]**

ной гипертрофии, но также отражать выраженность коронарного атеросклероза и наличие клинически значимой ИБС. Последнее требует проведения коронарографии. В таблице 3 интерпретируются изменения сердечной гемодинамики во время стресс-ЭхоКГ у бессимптомных больных АС. Следует отметить, что значительное увеличение среднего градиента давления на АК во время нагрузки при отсутствии изменения площади отверстия АК свидетельствует о наличии выраженного фиксированного АС с ригидными утолщенными и мало растяжимыми створками (жесткий АК). Ограниченный прирост среднего градиента на нагрузку может быть обусловлен не только сниженным сократительным резервом, но и периферическими сосудистыми и мышечными компонентами [22, 23].

У асимптомных больных выраженным АС во время нагрузки ФВ ЛЖ может увеличиваться, уменьшаться или не изменяться. Отсутствие сократительного резерва ЛЖ, т. е. прироста ФВ во время стресса, является плохим прогностическим признаком и свидетельствует о наличии тяжелого фиксированного АС с высоко ригидными створками АК и требует обсуждения вопроса о более раннем протезировании клапана [22].

Таким образом, выполнение стресс-ЭхоКГ с физической нагрузкой для стратификации риска у асимптомных

больных выраженным АС целесообразно, так как может повлиять на выбор лечебной тактики (рис. 1). Широкие различия в индивидуальных исходах заставляют поднимать вопрос о раннем избирательном хирургическом лечении.

### **Выраженный аортальный стеноз с низким градиентом давления**

Подобная гемодинамическая ситуация может наблюдаться в двух разных клинических случаях: низкоградиентный выраженный АС с малым выбросом (низкий УО) и систолической дисфункцией ЛЖ; «парадоксальный» низкоградиентный выраженный АС с малым выбросом и сохраненной ФВ ЛЖ.

По сути, тяжесть АС определяется степенью уменьшения площади отверстия АК. Анатомическая площадь отверстия АК  $< 1 \text{ см}^2$  предполагает выраженный стеноз независимо от трансклапанного градиента давления [24]. Трансклапанный градиент давления – потокзависимый параметр обусловлен величиной кровотока через АК и обратно пропорционально связан с площадью отверстия АК [9]. В ситуациях, когда расчетная площадь отверстия АК составляет  $\leq 1 \text{ см}^2$  (индекс AVA  $\leq 0,6 \text{ см}^2/\text{м}^2$ ), а средний градиент умеренный ( $< 30\text{--}40 \text{ мм рт. ст.}$ ), подобное расхождение может быть обусловлено низким УО (индекс УО  $< 35 \text{ мл}/\text{м}^2$ ), как при выраженной

систолической дисфункции (низкой  $< 40\%$  ФВ ЛЖ), так и при сохраненной ФВ [25, 26]. В последнем случае низкий УО может возникнуть у пациентов с тяжелой, концентрической гипертрофией ЛЖ и небольшим объемом ЛЖ, при фибрилляции предсердий или вследствие снижения продольной деформации ЛЖ, но сохранении радиальной сократимости ЛЖ [27].

Низкоградиентный АС с малым УО и систолической дисфункцией ЛЖ определяется, как сочетание расчетной площади отверстия АК  $< 1,0 \text{ см}^2$ , трансклапанного среднего градиента давления  $< 40 \text{ мм рт. ст.}$  и сниженной ФВ ЛЖ  $< 40\%$  [8]. Систолическая дисфункция у больных с АС может быть результатом сопутствующей патологии (ИБС, первичная кардиомиопатия) или развиваться вследствие длительно существующего выраженного АС. В связи с этим возникает вопрос: является ли низкий трансклапанный градиент следствием малого УО из-за выраженного АС, который привел к дисфункции ЛЖ, или низкий градиент обусловлен дисфункцией ЛЖ, не связанной с АС, и поражение клапана умеренное, или это все же случайная находка? Это один из актуальнейших клинических вопросов, требующий своего решения в условиях ежегодно увеличивающегося количества инвазивных вмешательств в кардиологической клинике [28]. Вторым, не менее важным вопросом, является стратификация риска развития осложнений и неблагоприятных исходов заболевания, а также сопоставление периоперационного риска и ожидаемой пользы от замены АК [3]. Решающее значение в ответе на эти вопросы имеет выявление адекватного сократительного резерва ЛЖ.

Расчет площади отверстия АК не позволяет правильно оценить выраженность АС при систолической дисфункции ЛЖ и низком УО, поскольку известно, что трансклапанные градиенты являются потокзависимыми величинами и взаимосвязаны с функцией ЛЖ. Рассчитанная по уравнению непрерывности потока площадь отверстия АК при отсутствии тяжелого стеноза увеличивает

ся с ростом УО. У больных со «слабым» ЛЖ маленькая величина расчетной площади может быть обусловлена и выраженным фиксированным истинным АС или так называемым псевдотяжелым потокзависимым АС. В обеих ситуациях при низком выбросе ЛЖ и низком градиенте давления расчетная в покое площадь отверстия АК будет соответствовать критериям тяжелого АС  $\leq 1,0 \text{ см}^2$  [29]. Поэтому ЭхоКГ в покое не позволяет дифференцировать эти два состояния. Решить эту проблему позволяет стресс-ЭхоКГ.

Рекомендовано выполнять протокол низких доз добутамина. Начинать следует с  $2,5\text{--}5 \text{ мкг/кг/мин}$ , затем  $10 \text{ мкг/кг/мин}$  и если необходимо, то  $20 \text{ мкг/кг/мин}$ . Предпочтительно использовать более длительные ступени введения добутамина – до  $5\text{--}8 \text{ мин}$ , чтобы быть уверенным, что гемодинамика находится в стабильном состоянии в течение доплер-ЭхоКГ на каждом этапе пробы. Постепенное увеличение дозы добутамина также более выгодно для профилактики быстрого положительного хронотропного эффекта и развития ишемии, которая ослабляет инотропное действие добутамина и тем самым ограничивает увеличение трансклапанного потока [29]. Желательно прекратить прием  $\beta$ -АБ не менее чем за 24 часа до исследования, так как они могут ослабить реакцию миокарда на инотропную стимуляцию. Исходно и на каждой ступени теста необходимо оценить VTI АК, VTI LVOT, УО, СВ, площадь отверстия АК и трансклапанный градиент давления, ФВ ЛЖ (табл. 2). Диаметр LVOT для расчета площади измеряется в начале исследования и в дальнейшем на других этапах стресса используется это же значение [30]. Целью является достижение прироста ЧСС на  $10\%$  или УО ЛЖ (или VTI потока в выводном тракте ЛЖ) на  $20\%$  [6, 9]. Можно использовать и более высокие дозы добутамина ( $30\text{--}40 \text{ мкг/кг/мин}$ ) для исключения ишемии, как причины систолической дисфункции ЛЖ [9]. Однако нужно учитывать, что при введении полной дозы добутамина

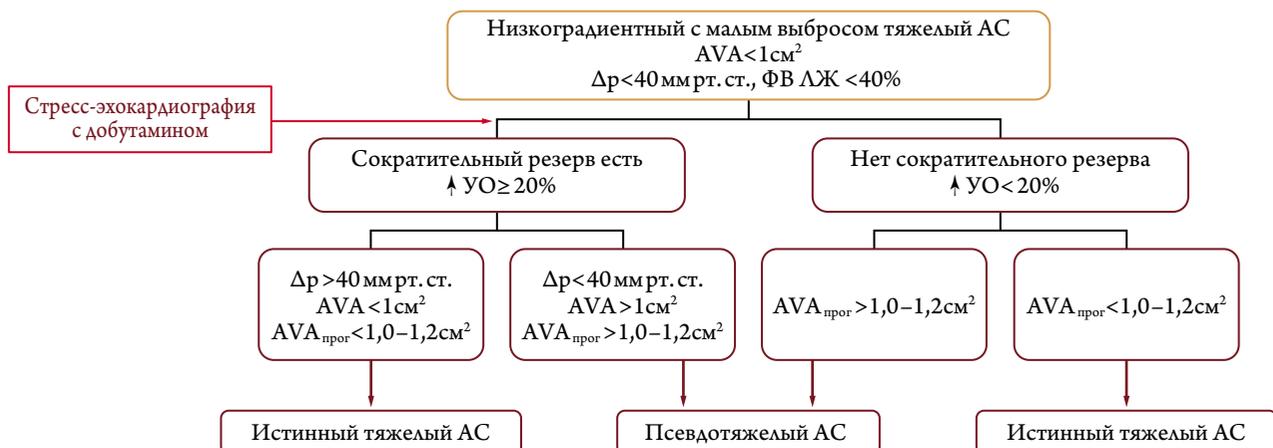


Рисунок 2. Алгоритм обследования и ведения больных тяжелым низкоградиентным АС с малым выбросом [9]

побочные эффекты (в том числе и тяжелые тахи- и брадиаритмии, фибрилляция желудочков, асистолия) наблюдаются у 20% больных [29].

Во время нагрузки, если увеличивается УО, то площадь отверстия АК рассчитывают в условиях более высокоскоростного потока крови. Поэтому у больных, не имеющих в действительности анатомического фиксированного выраженного АС, во время стресс-теста при увеличении УО >20% будет наблюдаться увеличение площади отверстия АК >0,2–0,3 см<sup>2</sup> и незначительное изменение трансклапанного градиента давления. С другой стороны, если у больных выраженным АС добутиамин вызывает значимый прирост среднего градиента давления, при этом площадь отверстия АК остается маленькой, то это указывает на истинный «фиксированный» АС (рис. 2).

Таким образом, разделение больных на две категории – истинно тяжелый или псевдотяжелый АС по результатам стресс-теста представляется удобным и не сложным. Однако классификация конкретного пациента может быть не всегда проста [29]. Основным ограничением этого теста является то, что его результат зависит от степени увеличения трансклапанного потока, который может значительно варьироваться у разных больных. У пациентов без сократительного резерва невозможно отличить истинный АС от псевдотяжелого. Для преодоления этих ограничений авторы многоцентрового исследования TOPAS (Truly or Pseudo Severe Aortic Stenosis) [31] разработали концепцию прогнозирования площади отверстия АК при нормальном объеме трансклапанного потока (250 мл/с). Прогнозируемая площадь отверстия АК ( $AVA_{\text{прог}}$ )  $\leq 1,0$  см<sup>2</sup> считается показателем истинного выраженного АС (рис. 2). Для расчета  $AVA_{\text{прог}}$  последняя представлена в зависимости от средней скорости трансклапанного потока ( $Q = \text{УО} / \text{ЕТ}$ , мл/с, где ЕТ – время выброса ЛЖ) на разных этапах протокола добутиаминового стресс-теста.  $AVA_{\text{прог}}$  при стандартизированной скорости потока 250 мл/с рассчитывается по формуле:  $AVA$  в покое + комплайнс АК  $\times (250 - \text{поток в покое})$  [31]. Соотношение раскрытия АК в зависимости от изменения объема трансклапанного потока определяется, как комплайнс АК ( $Q_{\text{пик}} - Q_{\text{покой}}$ ). В настоящее время предложена упрощенная формула для расчета  $AVA_{\text{прог}}$  [32]:

$$AVA_{\text{прог}} = \frac{AVA_{\text{прог}} - AVA_{\text{покой}}}{Q_{\text{прог}} - Q_{\text{покой}}} \times (250 - Q_{\text{покой}}) + AVA_{\text{покой}},$$

где  $AVA_{\text{покой}}$  – площадь отверстия АК и  $Q_{\text{покой}}$  – средняя скорость трансклапанного потока исходно в покое, а  $AVA_{\text{пик}}$   $Q_{\text{пик}}$  соответственно на пике стресс-ЭхоКГ.

Использование  $AVA_{\text{прог}}$  значительно повышает точность разграничения тяжелого от псевдотяжелого АС в сравнении с обычными параметрами, определяемыми при стресс-ЭхоКГ с добутиамином. Кроме того,  $AVA_{\text{прог}}$

<1,2 см<sup>2</sup> является независимым предиктором неблагоприятного прогноза у больных низкоградиентным при малом УО тяжелым АС с сохраненной и низкой ФВ ЛЖ [33].

Другое потенциальное значение добутиаминовой стресс-ЭхоКГ у пациентов с низкоградиентным АС – это выявление ИБС, лежащей в основе систолической дисфункции ЛЖ [29]. В случае сочетания АС с ИБС ишемия миокарда может быть спровоцирована и низкими дозами добутиамина. Поэтому тщательное мониторирование локальной сократимости и размеров ЛЖ позволяет выявить ишемию миокарда во время стресс-ЭхоКГ. Однако специфичность стресс-индуцированных изменений сегмента ST, перфузии и сократимости для диагностики стенозирования эпикардиальных венечных артерий является очень низкой у этой категории пациентов. Это обусловлено изменением коронарного резерва гипертрофированного миокарда ЛЖ и часто сопутствующей микрососудистой ангиопатией независимо от выраженности поражения эпикардиальных коронарных артерий [29]. Поэтому у этой категории больных коронарная ангиография остается «золотым стандартом» диагностики.

Таким образом, во время стресс-теста у больных с низкоградиентным АС ЭхоКГ оценивает два ключевых момента [3]:

1. Действительно ли АС является анатомически тяжелым и низкий градиент обусловлен малым трансклапанном потоком (низкий УО) или АС – небольшой-умеренный, а недостаточное открытие створок АК отражает неспособность «слабого» гипокинетичного ЛЖ обеспечить полное раскрытие незначительно стенозированного АК (псевдовыраженный АС)?
2. Способен ли ЛЖ с нарушенной систолической функцией увеличить УО, то есть определить наличие сократительного резерва.

Величина сократительного резерва – важный функциональный параметр, имеющий большое клиническое и прогностическое значение. Установлено, что риск смерти после протезирования АК по поводу выраженного стеноза составляет 5%, если имеется сократительный резерв, и 35% в случае его отсутствия [34]. Больные с недостаточным сократительным резервом имеют плохой прогноз как при консервативном, так и при хирургическом лечении. Показано, что в течение года трое из шести больных этой группы умирают, а у остальных развивается застойная СН [34]. Следовательно, по величине сократительного резерва можно выделять больных с высоким риском неблагоприятных исходов. Однако только на этом основании отказывать пациентам в протезировании АК нельзя. Установлено, что пятилетняя выживаемость у оперированных больных с низкой ФВ выше по сравнению с консервативным лечением, несмотря на высокую периоперационную летальность [35].

Поэтому у больных с отсутствием сократительного резерва замена АК (даже при высоком периоперационном риске) связана с лучшими долгосрочными исходами, чем консервативная терапия. Другими словами, как только подтвержден и документирован тяжелый истинный АС, целесообразно протезировать АК – рассматривать возможность проведения высокого риска хирургии клапана или транскатетерной имплантации протеза, несмотря на отсутствие сократительного резерва ЛЖ [7].

В зависимости от гемодинамического ответа на стресс выделяют три группы больных с низкоградиентным АС (рис. 2). Пациенты с улучшением сократительной функции, но без существенного увеличения площади АК и увеличением трансклапанного градиента. Эти пациенты имеют выраженный фиксированный АС и являются кандидатами на операцию с умеренным периоперационным риском. Пациенты с сократительным резервом и с увеличением площади отверстия АК без существенного увеличения трансклапанного градиента. Эти пациенты имеют некритический АС и дисфункцию ЛЖ, не связанную с АС, и должны лечиться консервативно. Наконец, пациенты без сократительного резерва и с отсутствием изменения площади отверстия АК и трансклапанного градиента. Это неоднозначная группа, так как может включать пациентов с конечной стадией тяжелого АС и выраженной дисфункцией ЛЖ или пациентов с дисфункцией ЛЖ без сократительного резерва и небольшим/умеренным АС. Пациенты этой группы имеют очень плохой прогноз. Интерпретируя результаты добутаминового стресс-теста в этой ситуации, для исключения или подтверждения выраженного фиксированного АС желательно использовать абсолютные значения величины площади отверстия АК на пике добутамина  $>1 \text{ см}^2$ , а не увеличение  $\geq 0,3 \text{ см}^2$  от исхода [36], а также рассчитывать  $AVA_{\text{пор}}$  [31, 37].

### «Парадоксальный» низкоградиентный выраженный АС с малым выбросом и сохраненной ФВ ЛЖ

Недавно был определен особый вариант нарушения гемодинамики у больных АС – так называемый «парадоксальный» низкоградиентный выраженный АС с малым УО и сохраненной ФВ ЛЖ. Установлено, что у 30% пациентов, которые подвергаются ЭхоКГ с целью оценки тяжести АС, наблюдается расхождение ультразвуковых параметров таким образом, что расчетная площадь отверстия АК указывает на тяжелый стеноз, а средний градиент давления увеличен умеренно, несмотря на нормальную ФВ ЛЖ [38]. Среди этих больных преобладают женщины пожилого возраста с низким средним градиентом давления ( $<30\text{--}40 \text{ мм рт. ст.}$ ), малым объемом полости ЛЖ, незначительно сниженной ФВ ЛЖ ( $>50\%$ ), с высоким уровнем общей постнагрузки на ЛЖ (систем-

ная АГ), концентрической гипертрофией, фибрилляцией предсердий и низкой выживаемостью – менее 3 лет (76% против 86%) [26]. Патогенетической основой низкого градиента давления при нормальной ФВ у лиц с анатомически тяжелым АС вероятнее всего является рестрикция ЛЖ. Уменьшение УО происходит за счет дефицита наполнения ЛЖ в связи с относительно маленьким размером его полости и высокой жесткостью его стенок.

Ранее сообщалось [ретроспективный анализ многоцентрового исследования Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis (SEAS)], что прогноз у больных «парадоксальным» тяжелым АС аналогичен таковому у пациентов с умеренным АС [39]. Однако эти данные были пересмотрены в связи с некорректно выполненными расчетами [40]. Неоднократно было показано (до этого исследования и после), что пациенты с тяжелым АС с  $AVA_{\text{index}} < 0,46 \text{ см}^2/\text{м}^2$  и низким средним градиентом давления ( $<30 \text{ мм рт. ст.}$ ) с сохраненной систолической функцией ЛЖ имеют более высокую смертность (более чем в 1,7–2 раза) и низкую частоту ( $<50\%$ ) направления на операцию по замене АК по сравнению с больными высокоградиентным АС [41, 42]. Протезирование АК у этой категории больных связано с лучшими отдаленными результатами [43, 44]. Поэтому пациентов с «парадоксальным» низкоградиентным выраженным АС нужно вести так же, как и при высоком трансклапанном градиенте давления, однако значение стресс-ЭхоКГ в этой группе больных не определено [3, 45, 46].

Критериями «парадоксального» низкоградиентного выраженного АС с сохраненной ФВ являются: ФВ ЛЖ  $>50\%$ ; средний градиент  $<40 \text{ мм рт. ст.}$ ; индекс УО  $<35 \text{ мл}/\text{м}^2$ ;  $AVA < 1 \text{ см}^2/AVA_{\text{index}} < 0,6 \text{ см}^2/\text{м}^2$ .

Согласно рекомендациям ASE/EAE [24], если при ЭхоКГ определяется АС с пиковой трансклапанной скоростью  $\leq 4 \text{ м/с}$  и  $AVA \leq 1,0 \text{ см}^2$ , то необходимо: повторно измерить диаметр LVOT и сравнить с предыдущими измерениями; повторно измерить поток в LVOT на расстоянии от АК; рассчитать индекс AVA в случае, если рост  $<135 \text{ см}$ , площадь поверхности тела  $<1,5 \text{ м}^2$  или ИМТ  $<22 \text{ кг}/\text{м}^2$  (эквивалент 55 кг).

При трансортальном потоке малого объема нужно оценить: УО в D-режиме (по потоку в LVOT), УО альтернативным методом измерения, функцию МК (выраженность митральной регургитации, митрального стеноза), если ФВ  $<55\%$  – оценить степень кальциноза АК, провести добутаминовую стресс-ЭхоКГ.

Clavel MA с соавт. [37] определяли диагностическую и прогностическую значимость стресс-ЭхоКГ с добутамином у 55 больных «парадоксальным» выраженным АС. Исследователи показали на 13 больных, подвергшихся хирургическому вмешательству по замене АК, что расчетный параметр  $AVA_{\text{пор}}$  наиболее тесно коррелировал с массой АК в сравнении с другими традиционными

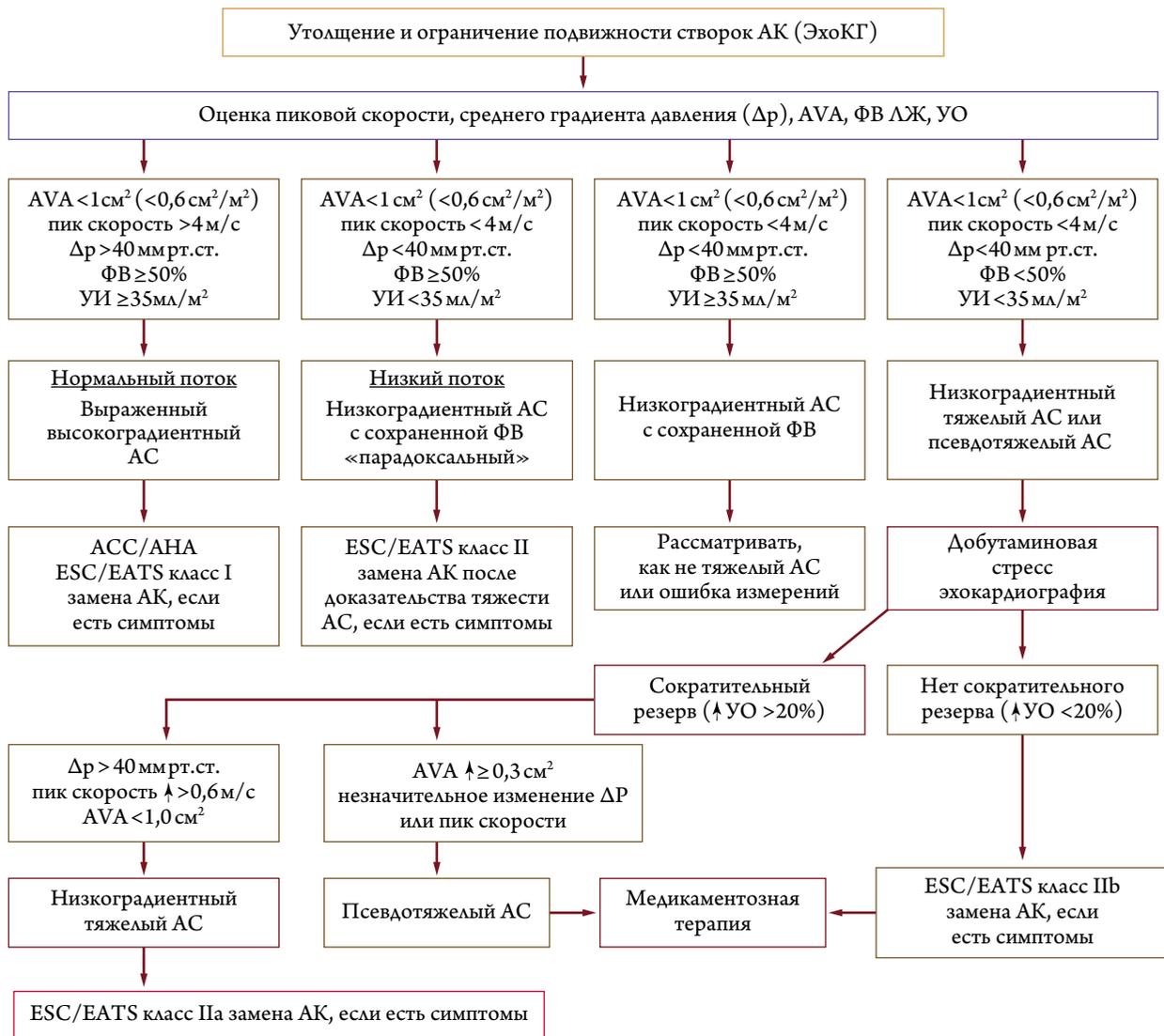
ЭхоКГ параметрами тяжести АС и лучше предсказывал истинную тяжесть АС и исходы.

Таким образом, у пациентов с «парадоксальным» низкоградиентным тяжелым АС с низким УО и сохраненной ФВ ЛЖ измерение  $AVA_{\text{прог}}$  при проведении стресс-ЭхоКГ с добутамином полезно для определения фактической тяжести стеноза и прогнозирования риска неблагоприятных событий. Однако соотношение пользы и риска стресс-ЭхоКГ у данной категории больных должно быть установлено на большем числе пациентов, прежде чем быть рекомендованным для широкого клинического использования [37]. Изучение деформационных свойств ЛЖ у больных тяжелым АС и сохраненной ФВ ЛЖ показало, что нарушение продольной деформации является ранним маркером дисфункции ЛЖ у пациентов с увеличенной постнагрузкой и замена АК приводит к регрессу этих нарушений [27].

### **Аортальная недостаточность (АН)**

У пациентов с хронической АН применение стресс-ЭхоКГ ограничено. Выраженная симптомная аортальная регургитация с дисфункцией ЛЖ является показанием для замены АК. Нагрузочный тест может быть проведен для оценки функциональной способности (сократительный резерв), особенно в тех случаях, когда имеющиеся симптомы сомнительны или перед участием в спортивных соревнованиях (класс IIA). Аналогично полезная прогностическая информация может быть получена перед хирургическим лечением больных с дисфункцией ЛЖ (класс IIB). Любое увеличение ФВ во время добутаминовой стресс-ЭхоКГ является предиктором благоприятных исходов после операции и восстановления систолической функции. Несмотря на эти данные, роль стресс-теста у больных с АН менее определена, чем у больных с МР [5]. Стресс-ЭхоКГ не показана больным с выраженной АН и наличием симптомов заболевания или у пациентов со сниженной ФВ, которые должны быть прооперированы без стресс-теста [6]. В связи с крайне малым количеством данных, подтверждающих дополнительное прогностическое значение стресс-ЭхоКГ у больных АН, эта специфическая процедура не рекомендуется для рутинного клинического применения у пациентов с АН [6].

Стресс-ЭхоКГ дает ответы на многие вопросы, возникающие при ведении больных асимптомным выраженным АС, симптомным умеренным АС и низкоградиентным АС с малым выбросом (low-flow, low-gradient), основным из которых является необходимость и сроки хирургического лечения (рис. 3). С одной стороны, нагрузочное тестирование у больных АС патофизиологически обосновано, методики просты и доступны, однако на практике стресс-ЭхоКГ у этой категории больных применяется не так часто. Возможно, это связано с отсутствием многоцентровых рандомизированных исследований и, соответ-



**Рисунок 3.** Алгоритм дифференциального диагноза у больных с предполагаемым тяжелым низкоградиентным АС (разработан Dumesnil с соавт. [42], Lancellotti с соавт. [46], и недавно обновленный и опубликованный в рекомендациях Европейского общества кардиологов (ESC)/ Европейской ассоциации торакальной хирургии Европейского кардиологического общества (EATS) [7, 45]

ственно, доказательных рекомендаций по этой проблеме; не накоплен опыт проведения стресс-тестов в рутинной практике. Эффективность предлагаемых новых маркеров оценки тяжести АС (например, прогнозируемая площадь

отверстия АК) пока не доказана. Поэтому практическое применение стресс-ЭхоКГ при клапанной патологии сердца требует дальнейшего обсуждения и накопления клинико-инструментальных данных собственных исследований.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Picano E. Stress Echocardiography. – Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2009. – 612 p.
2. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur J Heart Fail. 2012 Aug;14 (8):803–69.
3. Chenzbraun A. Non-ischaeamic cardiac conditions: role of stress echocardiography. Echo Res Pract. 2014 Sep;1 (1):R1–7.
4. Pellikka PA, Nagueh SF, Elhendy AA et al. American Society of Echocardiography recommendations for performance, interpretation, and application of stress echocardiography. J Am Soc Echocardiogr. 2007 Sep;20 (9):1021–41.
5. Sicari R, Nihoyannopoulos P, Evangelista A et al. Stress echocardiography expert consensus statement: European Association of Echocardiography (EAE) (a registered branch of the ESC). Eur J Echocardiogr. 2008 Jul;9 (4):415–37.
6. Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K et al. 2008 Focused update Pincorporated into the ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1998 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease): endorsed by the Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. Circulation. 2008 Oct 7;118 (15):e523–661.

7. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *Eur Heart J*. 2012 Oct;33 (19):2451–96.
8. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014 Jun 10;129 (23):e521–643.
9. Bhattacharyya S, Khattar R, Chahal N et al. Dynamic assessment of stenotic valvular heart disease by stress echocardiography. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013 Jul;6 (4):583–9.
10. Picano E, Pellikka PA. Stress echo applications beyond coronary artery disease. *Eur Heart J*. 2014 Apr;35 (16):1033–40.
11. Бобров А.Л., Бобров Л.Л. Количественные методы анализа в стресс-эхокардиографии. *Российский кардиологический журнал*. 2014; 2 (106):96–103.
12. Рябова Т.Р., Соколов А.А., Рябов В.В. Возможности стресс-эхокардиографии при хронической сердечной недостаточности. *Журнал Сердечной Недостаточности*. 2014;15 (1):56–64.
13. Henkel DM, Malouf JF, Connolly HM et al. Asymptomatic left ventricular systolic dysfunction in patients with severe aortic stenosis: characteristics and outcomes. *J Am Coll Cardiol*. 2012 Dec 4;60 (22):2325–9.
14. Miller LE, Miller VM, Acers LD. Asymptomatic severe aortic stenosis with left ventricular dysfunction: watchful waiting or valve replacement? *Clin Med Res*. 2013 Jun;11 (2):51–3.
15. Pellikka PA, Sarano ME, Nishimura RA et al. Outcome of 622 adults with asymptomatic hemodynamically significant aortic stenosis during prolonged follow-up. *Circulation*. 2005 Jun 21;111 (24):3290–5.
16. Rosenhek R, Zilberszac R, Schemper M et al. Natural history of very severe aortic stenosis. *Circulation*. 2010 Jan 5;121 (1):151–6.
17. Rafique AM, Biner S, Ray I et al. Meta-analysis of prognostic value of stress testing in patients with asymptomatic severe aortic stenosis. *Am J Cardiol*. 2009 Oct 1;104 (7):972–7.
18. Lancellotti P, Lebois F, Simon M et al. Prognostic importance of quantitative exercise Doppler echocardiography in asymptomatic valvular aortic stenosis. *Circulation*. 2005 Aug 30;112 (9 Suppl): I377–82.
19. Marechaux S, Hachicha Z, Bellouin A et al. Usefulness of exercise-stress echocardiography for risk stratification of true asymptomatic patients with aortic valve stenosis. *Eur Heart J*. 2010 Jun;31 (11):1390–7.
20. Lancellotti P, Magne J, Donal E et al. Determinants and prognostic significance of exercise pulmonary hypertension in asymptomatic severe aortic stenosis. *Circulation*. 2012 Aug 14;126 (7):851–9.
21. O'Connor K, Lancellotti P, Donal E, Pierard LA. Exercise echocardiography in severe asymptomatic aortic stenosis. *Arch Cardiovasc Dis*. 2010 Apr;103 (4):262–9.
22. Lancellotti P, Karsera D, Tumminello G et al. Determinants of an abnormal response to exercise in patients with asymptomatic valvular aortic stenosis. *Eur J Echocardiogr*. 2008 May;9 (3):338–43.
23. Laskey WK, Kussmaul WG 3rd, Noordergraaf A. Systemic arterial response to exercise in patients with aortic valve stenosis. *Circulation*. 2009 Feb 24;119 (7):996–1004.
24. Baumgartner H, Hung J, Bermejo J et al. Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice. *Eur J Echocardiogr*. 2009 Jan;10 (1):1–25.
25. Monin JL, Quere JP, Monchi M et al. Low-gradient aortic stenosis: operative risk stratification and predictors for long-term outcome: a multicenter study using dobutamine stress hemodynamics. *Circulation*. 2003 Jul 22;108 (3):319–24.
26. Hachicha Z, Dumesnil JG, Bogaty P, Pibarot P. Paradoxical low-flow, low-gradient severe aortic stenosis despite preserved ejection fraction is associated with higher afterload and reduced survival. *Circulation*. 2007 Jun 5;115 (22):2856–64.
27. Adda J, Mielot C, Giorgi R et al. Low-flow, low-gradient severe aortic stenosis despite normal ejection fraction is associated with severe left ventricular dysfunction as assessed by speckle-tracking echocardiography: a multicenter study. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2012 Jan;5 (1):27–35.
28. Agricola E, Oppizzi M, Pisani M, Margonato A. Stress echocardiography in heart failure. *Cardiovasc Ultrasound*. 2004 Jul 30;2:11–25.
29. Picano E, Pibarot P, Lancellotti P et al. The emerging role of exercise testing and stress echocardiography in valvular heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Dec 8;54 (24):2251–60.
30. Yavagal ST, Deshpande N, Admane P. Stress echo for evaluation of valvular heart disease. *Indian Heart J*. 2014 Jan-Feb;66 (1):131–8.
31. Blais C, Burwash IG, Mundigler G et al. Projected valve area at normal flow rate improves the assessment of stenosis severity in patients with low-flow, low-gradient aortic stenosis: the multicenter TOPAS (Truly or Pseudo-Severe Aortic Stenosis) study. *Circulation*. 2006 Feb 7;113 (5):711–21.
32. Clavel MA, Burwash IG, Mundigler G et al. Validation of conventional and simplified methods to calculate projected valve area at normal flow rate in patients with low flow, low gradient aortic stenosis: the multicenter TOPAS (True or Pseudo Severe Aortic Stenosis) study. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010 Apr;23 (4):380–6.
33. Pibarot P, Dumesnil JG. Low-flow, low-gradient aortic stenosis with normal and depressed left ventricular ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2012 Nov 6;60 (19):1845–53.
34. Monin JL, Quéré JP, Monchi M et al. Low-gradient aortic stenosis: operative risk stratification and predictors for long-term outcome: a multicenter study using dobutamine stress hemodynamics. *Circulation*. 2003 Jul 22;108 (3):319–24.
35. Tribouilloy C, Levy F, Rusinaru D et al. Outcome after aortic valve replacement for low-flow/low-gradient aortic stenosis without contractile reserve on dobutamine stress echocardiography. *J Am Coll Cardiol*. 2009 May 19;53 (20):1865–73.
36. De Filippi CR, Willett DL, Brickner ME et al. Usefulness dobutamine echocardiography in distinguishing severe from nonsevere valvular aortic stenosis in patients with depressed left ventricular function of and low transvalvular gradients. *Am J Cardiol*. 1995 Jan 15;75 (2):191–4.
37. Clavel MA, Ennezat PV, Maréchaux S et al. Stress echocardiography to assess stenosis severity and predict outcome in patients with paradoxical low-flow, low-gradient aortic stenosis and preserved LVEF. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2013 Feb;6 (2):175–83.
38. Minners J, Allgeier M, Gohlke-Baerwolf C et al. Inconsistencies of echocardiographic criteria for the grading of aortic valve stenosis. *Eur Heart J*. 2008 Apr;29 (8):1043–8.
39. Jander N, Minners J, Holme I et al. Outcome of patients with low-gradient «severe» aortic stenosis and preserved ejection fraction. *Circulation*. 2011 Mar 1;123 (8):887–95.
40. Dumesnil JG, Pibarot P. Letter by Dumesnil and Pibarot regarding article, «Outcome of patients with low-gradient «severe» aortic stenosis and preserved ejection fraction». *Circulation*. 2011 Sep 27;124 (13):e360.
41. Barasch E, Fan D, Chukwu EO et al. Severe isolated aortic stenosis with normal left systolic function and low transvalvular gradient: pathophysiologic and prognostic insights. *J Heart Valve Dis*. 2008 Jan;17 (1):81–8.
42. Dumesnil JG, Pibarot P, Carabello B. Paradoxical low flow and/or low gradient severe aortic stenosis despite preserved left ventricular ejection fraction: implications for diagnosis and treatment. *Eur Heart J*. 2010 Feb;31 (3):281–9.
43. Clavel MA, Dumesnil JG, Capoulade R et al. Outcome of patients with aortic stenosis, small valve area, and low flow, low gradient despite preserved left ventricular ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2012 Oct 2;60 (14):1259–67.
44. Ozkan A, Hachamovitch R, Kapadia SR et al. Impact of aortic valve replacement on outcome of symptomatic patients with severe aortic stenosis with low gradient and preserved left ventricular ejection fraction. *Circulation*. 2013 Aug 6;128 (6):622–31.
45. Tandon A, Grayburn PA. Imaging of low-gradient severe aortic stenosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2013 Feb;6 (2):184–95.
46. Lancellotti P, Magne J, Donal E et al. Clinical outcome in asymptomatic severe aortic stenosis: insights from the new proposed aortic stenosis grading classification. *J Am Coll Cardiol*. 2012 Jan 17;59 (3):235–43.

Трошина А. А.<sup>1</sup>, Крылова Н. С.<sup>1</sup>, Рунова Е. А.<sup>1</sup>, Потешкина Н. Г.<sup>1</sup>,  
Варьясин В. В.<sup>2</sup>, Артюхина Л. Ю.<sup>2</sup>, Подкорытова О. Л.<sup>2</sup>, Самсонова И. В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> – ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» МЗ РФ, 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1

<sup>2</sup> – ГБУЗ «ГКБ №52 ДЗМ», 123182, Москва, ул. Пехотная, д. 3

## ОТРЫВ ПАПИЛЛЯРНОЙ МЫШЦЫ – ОСЛОЖНЕНИЕ РАННЕГО ПЕРИОДА ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА ПРАВОГО ЖЕЛУДОЧКА

УДК 616.127–005.8:616.126.2–008

**Ключевые слова:** инфаркт миокарда правого желудочка, осложнения, отрыв папиллярной мышцы

*Ссылка для цитирования:* Трошина А. А., Крылова Н. С., Рунова Е. А. и др. Отрыв папиллярной мышцы – осложнение раннего периода острого инфаркта миокарда правого желудочка. Сердце: журнал для практикующих врачей. 2015;14 (3):180–184

### РЕЗЮМЕ

Представлено описание редкого осложнения раннего периода ИМ правого желудочка – отрыв папиллярной мышцы с развитием рефрактерной к терапии правожелудочковой недостаточности у пациента с коморбидной патологией.

Troshina A. A.<sup>1</sup>, Krylova N. S.<sup>1</sup>, Runova E. A.<sup>1</sup>, Poteshkina N. G.<sup>1</sup>,

Varyasin V. V.<sup>2</sup>, Artyukhina L. Yu.<sup>2</sup>, Podkorytova O. L.<sup>2</sup>, Samsonova I. V.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> – State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education “N. I. Pirogov Russian National Research Medical University” of the RF Ministry of Health Care, Ostrovityanova 1, Moscow 117997

<sup>2</sup> – State Budgetary Institution of Health Care, “Municipal Clinical Hospital #52 of the Moscow Department of Health Care”, Pekhotnaya 3, Moscow 123182

### PAPILLARY MUSCLE RUPTURE: A COMPLICATION OF EARLY RIGHT VENTRICULAR MYOCARDIAL INFARCTION

**KEYWORDS:** RIGHT VENTRICULAR MYOCARDIAL INFARCTION, COMPLICATIONS, PAPILLARY MUSCLE RUPTURE

*For citation:* Troshina A. A.1, Krylova N. S.1, Runova E. A. et al. Papillary muscle rupture: a complication of early right ventricular myocardial infarction. Russian Heart Journal. 2015;14 (3):180–184

### SUMMARY

The article describes a rare complication of early right ventricular MI, papillary muscle rupture with development of refractory right ventricular failure in a patient with comorbidity.

Течение ИМ нередко отягощается различными осложнениями. Их развитие обусловлено не только размерами поражения, но и комбинацией причин (состоянием миокарда на фоне атеросклероза коронарных артерий, перенесенных ранее болезней миокарда, наличием электролитных нарушений). Механические осложнения раннего периода ИМ, относящиеся по патогенезу к группе гемодинамических, являются одними из самых грозных и требуют хирургического лечения [1–3].

Распространенность механических осложнений составляет 10–20%, из них на отрыв сосочковых мышц приходится 1–2% [1, 2, 4, 5]. Отрыв сосочковой мышцы – причина кардиогенного шока в 7% случаев и смерти при ИМ в 5% случаев [6, 7]. Раньше считалось, что отрыв сосочковой мышцы чаще всего происходит на 2–7-е сутки инфаркта. Однако, по данным регистра SHOCK, отрыв сосочковой мышцы происходит в среднем через 13 часов от начала инфаркта [4–9]. Отрыв сосочковых мышц следует заподозрить при нарастании у пациента клинической картины СН, рефрактерной к терапии.

Среди всех инфарктов распространенность ИМ ПЖ составляет всего 3–5% [1, 2, 10, 11]. Изолированный ИМ ПЖ встречается крайне редко, чаще (в 30–50%) он сочетается с поражением ЛЖ [1, 2, 10, 11]. Обычно зона инфаркта распространяется с задней стенки ЛЖ (при заднедиафрагмальной локализации) на заднюю стенку ПЖ, реже поражается его боковая или передняя стенка [1, 2].

В октябре 2013 г. из Госпиталя ветеранов № 3 в нефрореанимацию Городской клинической больницы № 52 переведен пациент М., 84 лет, с диагнозом «Острый ИМ без подъема сегмента ST передне-перегородочной области, верхушки ЛЖ от 25.09.2013 г., рецидив от 05.10.2013 г.». Причина перевода – развитие острой почечной недостаточности (ОПН).

У пациента длительный анамнез ИБС, стенокардия напряжения II ФК, гипертоническая болезнь (с достижением целевых цифр АД на фоне гипотензивной терапии). С 1988 г. – постоянная форма фибрилляции предсердий, СН. С 1998 г. хроническая болезнь почек (ХПН I ст.)

в исходе нефропатии смешанного генеза (гипертоническая, ишемическая). В 2006 г. диагностирован рак мочевого пузыря (T1N0M0), выполнена ТУР. Амбулаторно постоянно принимал эфокс-лонг 50 мг/сут., периндоприл 2,5 мг/сут., фуросемид 40 мг/сут.

В сентябре 2013 г. появились одышка, болевой синдром за грудиной, резкое снижение толерантности к физическим нагрузкам. В стационаре на основании клиники, данных ЭКГ, динамики кардиоспецифических ферментов диагностирован ИМ без подъема ST передне-перегородочной области, верхушки от 25.09.2013 г. ЭхоКГ от 30.09.2013 г.: левое предсердие (ЛП) 52×80 мм, правое предсердие (ПП) 56 мм, ПЖ 33 мм, симметричная гипертрофия ЛЖ (МЖП 15 мм, ЗСЛЖ 14,5 мм), ФВ 57%, отсутствие зон нарушения локальной сократимости. Митральная регургитация (МР) 2 ст., трикуспидальная регургитация (ТР) 2–3 ст. Систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) 53 мм рт. ст. Проводилась терапия согласно принятым стандартам лечения ИМ без подъема сегмента ST.

05.10.2013 г. в связи с возобновлением болевого синдрома давящего характера за грудиной, нарушением гемодинамики (гипотония до 90/60 мм рт. ст.), изменениями на ЭКГ (элевация сегмента ST в отведениях V<sub>1</sub>–V<sub>3</sub>), диагностирован рецидив ИМ. От предложенной коронароангиографии пациент отказался. ЭхоКГ в динамике от 07.10.2013 г.: снижение ФВ до 49%, появление умеренного снижения глобальной систолической функции ЛЖ с нарушением региональной сократимости. МР 2 ст., ТР 2 ст.

10.10.2013 г. в отделении нефрореанимации ГКБ №52 в связи с высокой азотемией, уремической интоксикацией, ацидозом, по жизненным показаниям установлен центральный венозный катетер (ЦВК), начата заместительная потоковая терапия (ЗПТ) с использованием низкотоочных методов.

Объективно (на момент начала ЗПТ): состояние тяжелое, отмечалась речевая одышка до 24 в мин. Сознание ясное, ориентирован правильно. Кожный покров бледный, сухой на ощупь. Лежит низко. Симметричная пастозность стоп. Трофические изменения кожи голеней, стопы холодные на ощупь, пульсация резко ослаблена, больше слева. При аускультации дыхание жесткое, ослаблено в нижних отделах легких. В верхних отделах легких выслушиваются множественные рассеянные свистящие хрипы, в нижних – единичные влажные незвонкие хрипы. Тоны сердца приглушены, шумы не выслушиваются. Ритм неправильный, ЧСС 70 уд./мин, АД: правая рука – 85/60 мм рт. ст., левая рука – 80/55 мм рт. ст. Живот увеличен за счет подкожной клетчатки, пальпация печени затруднена, живот не вздут, не напряжен, участвует в акте дыхания, при пальпации безболезненный.

В общем анализе крови от 09.10.2013 г.: нормохромная анемия (Hb – 103 г/л, эритроциты –  $3,21 \times 10^{12}/л$ ), тромбоцитопения ( $95 \times 10^9/л$ ), лейкоцитоз ( $10,1 \times 10^9/л$ ), лимфоцитопения (10%), ускорение СОЭ (18 мм/ч).

Биохимический анализ крови от 09.10.2013 г.: гипопроteinемия (общий белок – 56,2 г/л, альбумин – 31,2 г/л), азотемия: мочевина – 48,7 ммоль/л, креатинин – 890 мкмоль/л; ЛДГ – 1040,9 ЕД/л, повышение уровня СРБ до 58,8 мг/л.

Общий анализ мочи от 09.10.2013 г.: протеинурия до 1,0 г/л, лейкоцитурия (46,6 кл/мкл), эритроцитурия (85,7 кл/мкл), бактериурия (118 кл/мкл).

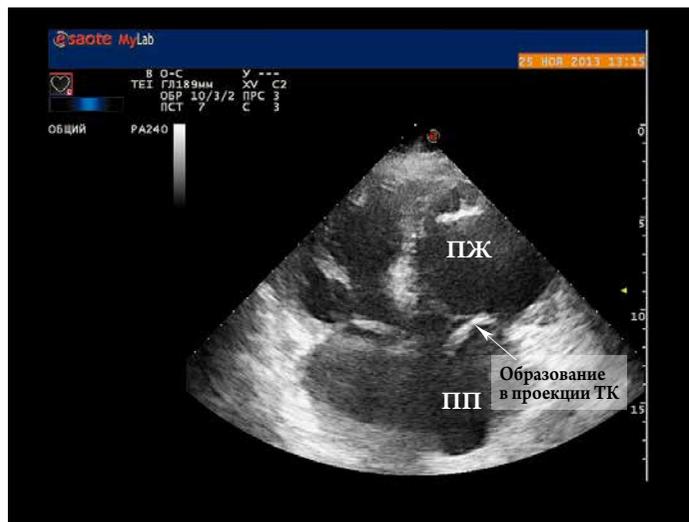
ЭКГ от 09.10.2014 г.: фибрилляция предсердий с ЧЖС 68 уд./мин. Электрическая ось сердца – вертикальная. Признаки гипертрофии ЛЖ. Отсутствие прироста R V<sub>1</sub>–V<sub>4</sub>. Элевация сегмента ST до 2 мм в V<sub>1</sub>–V<sub>4</sub>. Регистрируется отрицательный зубец T в отведениях II, III, AVF, V<sub>6</sub>. В дальнейшем на ЭКГ закономерная динамика ИМ передне-перегородочной области, верхушки ЛЖ.

25.10.2013 г. для проведения программного гемодиализа, с учетом невозможности проведения перитонеального диализа (неоднократные оперативные вмешательства на брюшной полости, выраженное абдоминальное ожирение, ранние сроки после ИМ, склонность к гипотонии), в качестве постоянного сосудистого доступа в правую подключичную вену установлен постоянный двухходовый перманентный (тоннельный) ЦВК методом Сельдингера.

На ЭКГ в динамике от 30.10.2013 г. обратило на себя внимание формирование отрицательного зубца T в I, AVL, V<sub>3</sub>–V<sub>6</sub>. Реверсия зубца T в III, AVF. Зарегистрировано повышение уровня тропонина I до 0,11 мкг/л (норма 0–0,023 мкг/л). На основании клиники, отрицательной динамики ЭКГ и уровня тропонина диагностирован рецидив ИМ нижней и боковой стенки от 30.10.2013 г.

При дальнейшем наблюдении отмечено нарастание рефрактерной к терапии правожелудочковой недостаточности, появление жалоб на эпизоды одышки, не требующих положения ортопноэ. Учитывая данные анамнеза (постановка ЦВК в подключичную вену, ХСН, ХЛВН 3 ст.), проведена оценка вероятности развития ТЭЛА: по шкале Wells вероятность составила 7 баллов, по женеvской шкале – 11 баллов.

ЭхоКГ от 01.11.2013 г. (3-е сутки рецидива ИМ) и от 25.11.2013 г. (рис. 1): значительное снижение ФВ до 35%, нарастание дилатации правых отделов сердца (ПП 56 мм → 63×78 мм, ПЖ 33 мм → 47 мм). Расширение зон нарушения сократимости: дискинез верхушки циркулярно, акинез передней и передне-перегородочной области в среднем сегменте, нельзя исключить переход зоны на верхушку ПЖ. Гиперкинез интактного миокарда ЛЖ. Впервые описывается образование в проекции ТК: визу-



**Рисунок 1.** Четырехкамерная позиция. Образование в проекции трикуспидального клапана

ализируется больших размеров (3,0×1,8 см) образование, прикрепляющееся к передней створке ТК. Свободный конец активно флотирует с кровотоком из ПП в ПЖ. МР 3 ст., ТР 4 ст., СДЛА – 42 мм рт. ст.

С учетом полученных данных проводился дифференциальный диагноз между инфекционным эндокардитом (ИЭ), отрывом хорды передней створки ТК и тромбом в проекции ТКВ. Выполнен посев крови, по данным которого рост микрофлоры не получен. В общем анализе крови – воспалительный синдром отсутствовал. Согласно Duke-критериям у пациента имелся 1 большой критерий ИЭ – ЭхоКГ (новое образование в проекции ТК с нарастанием ТР с 2 до 4 ст.). Кроме этого, был провоцирующий фактор в виде постановки ЦВК. Несмотря на отсутствие лихорадки к терапии добавлена комбинированная антибактериальная терапия (гликопептиды в сочетании с аминогликозидами). Однако наличие подвижного образования в проекции ТК в раннем периоде ИМ рецидивирующего течения, нарастание ТР и прогрессирование рефрактерной к терапии правожелудочковой недостаточности не исключало отрыв хорды передней створки ТК. Учитывая возраст пациента, коморбидность, согласно шкале Euroscore, у пациента был очень высокий (96,7%) риск интраоперационной и послеоперационной летальности. Кардиохирургом рекомендована консервативная тактика ведения.

Пациент в декабре 2013 г. был выписан на амбулаторное лечение под постоянное наблюдение кардиолога и нефролога. Несмотря на проводимую терапию наступило ухудшение состояния в конце января 2014 г. Пациент госпитализирован в КГБ №52, где 07.02.2014 г. скончался.

**Сформулирован диагноз:**

Основное комбинированное заболевание: ИБС. Постинфарктный кардиосклероз (26.09.2013, 05.10.2013,

31.10.2013 гг.). Фоновое заболевание: Гипертоническая болезнь III стадии, риск ССО 4. Хронический пиелонефрит. Кисты почек.

**Осложнения:**

Терминальная ХПН. Лечение программным гемодиализом. Состояние после установки перманентного ЦВК от 25.10.2013 г. Нарушение ритма сердца: постоянная форма фибрилляции предсердий. Отрыв хорды передней створки трикуспидального клапана. ХСН IIБ (III ФК по NYHA). Двухсторонняя пневмония. Отек головного мозга. Тромбоэмболия мелких ветвей легочной артерии рецидивирующего течения.

**Сопутствующие заболевания:**

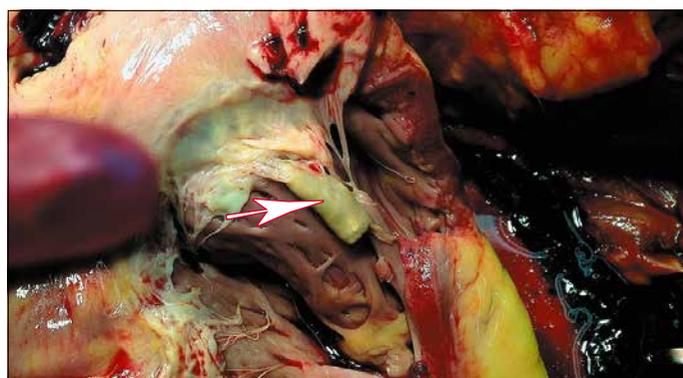
Облитерирующий атеросклероз коронарных артерий. Варикозная болезнь нижних конечностей. Посттромботическая болезнь нижних конечностей. Состояние после ТУР мочевого пузыря от 2006 г. по поводу рака мочевого пузыря (T1N0M0).

**На вскрытии:**

Сердечная мышца коричневато-красноватого цвета. Полости сердца расширены, преимущественно за счет ПЖ. Во всех камерах сердца – темно-красного цвета свертки крови. В нижней трети передней стенки ЛЖ, межжелудочковой перегородки и задней стенки имеется рубцовая соединительная ткань, распространяющаяся на миокард передней стенки ПЖ (площадью до 5 см<sup>2</sup>) (рис. 2). В миокарде ЛЖ мелкие очажки белесоватой ткани. Толщина стенки ЛЖ 2,0 см, ПЖ – 0,4 см.

Клапаны сердца и крупных сосудов тонкие, блестящие. В ПЖ отмечается выраженная трабекулярность сосочковых мышц, передняя сосочковая мышца серо-коричневатого цвета с тупым свободным краем (рис. 3). В интима коронарных артерий визуализируются кальцинированные бляшки, циркулярно суживающие просвет до 50% левой коронарной артерии.

Легкие в передних отделах повышенной воздушности, в задних – синюшные. При надавливании с поверхности разрезов стекает кровянистая пенная жидкость.



**Рисунок 2.** Правый желудочек сердца. Видна измененная сосочковая мышца с тупым краем



**Рисунок 3.** Неизмененный тонкий трикуспидальный клапан и прикрепленная тонкими хордальными нитями сосочковая мышца с тупым свободным краем

Печень с тонкой блестящей капсулой, плотная, на разрезе синюшная с выраженным мускатным рисунком.

В приведенном клиническом случае у пациента М. с коморбидной патологией имел место отрыв папиллярной мышцы от верхушки ПЖ вследствие ИМ передней стенки ПЖ с переходом на верхушку, с развитием рефрактерной правожелудочковой недостаточности. К особенностям клинической картины инфаркта ПЖ относят: развитие тяжелой правожелудочковой недостаточности; появление патологического III тона (протодиастолический ритм галопа, выслушиваемый у нижней трети грудины или у ее левого края); отсутствие клинических признаков левожелудочковой недостаточности (связанное с уменьшением количества крови, выбрасываемой ПЖ в легочную артерию, и, соответственно, со снижением ДЗЛА и давления наполнения ЛЖ); артериальную гипотензию; парадоксальный артериальный пульс [4, 8, 9]. У нашего пациента наблюдалась классическая три-

ада, характерная для ИМ ПЖ: тяжелая правожелудочковая недостаточность, отсутствие клинической картины левожелудочковой недостаточности, артериальная гипотензия.

ЭхоКГ, зарегистрированная в двухмерном и доплеровском режимах, позволяет выявить ряд признаков поражения ПЖ и снижение его систолической функции: дилатация и гипо-/акинез ПЖ, парадоксальное движение МЖП, дилатация нижней полой вены с ее недостаточным спадением (коллабированием); высокие ТР, СДЛА [2–4]. Вышеуказанные признаки имелись у пациента М.

При отрыве сосочковой мышцы характерно быстрое клиническое ухудшение, несмотря на медикаментозное лечение. Без оперативного лечения прогноз крайне неблагоприятный. Поэтому несмотря на то, что летальность при срочных операциях выше, чем при плановых и достигает 20–25%, хирургическое лечение показано всем больным [3–5, 8]. Единого мнения относительно тактики хирургического лечения при разрыве хорд нет. В зависимости от тяжести поражения, длительности существования симптомов, наличия сопутствующих заболеваний производят протезирование или клапансохраняющие реконструктивные вмешательства [1, 2, 5].

Особенности клинического случая: у коморбидного пациента с рецидивирующим течением ИМ и распространением зоны ишемии на ПЖ наблюдалось развитие механического осложнения в раннем периоде заболевания (на 2-е сутки) – отрыв папиллярной мышцы с формированием рефрактерной к терапии правожелудочковой недостаточности.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Мухин Н. А., Моисеев В. С., Мартынов А. И. Внутренние болезни. Учебник в 2-х томах. Том 1. – М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2012. – 672с.
2. Сторожаков Г. И., Горбаченков А. А. Руководство по кардиологии. Учебное пособие в 3-х томах. Том 1. – М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2008, – 672с.
3. Thygesen K, Alpert JS, White HD et al. Universal definition of myocardial infarction. *Circulation*. 2007 Nov 27;116 (22):2634–53.
4. Gunnar RM, Passamani ER, Bourdillon PD et al. Guidelines for the early management of patients with acute myocardial infarction. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Assessment of Diagnostic and Therapeutic Cardiovascular Procedure (subcommittee to develop guidelines for the early management of the patients with acute myocardial infarction). *J Am Coll Cardiol*. 1990 Aug;16 (2):249–92.
5. Van de Werf F, Bax J, Betriu A et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2008 Dec;29 (23):2909–45.
6. Jeger RV, Radovanovic D, Hunziker PR et al. Ten-year trends in the incidence and treatment of cardiogenic shock. *Ann Intern Med*. 2008 Nov 4;149 (9):618–26.
7. Hochman JS, Sleeper LA, Webb JG et al. Early revascularization in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. SHOCK Investigators. Should We Emergently Revascularize Occluded Coronaries for Cardiogenic Shock. *N Engl J Med*. 1999 Aug 26;341 (9):625–34.
8. Wright RS, Anderson JL, Adams CD et al. 2011 ACCF/AHA focused update incorporated into the ACC/AHA 2007 Guidelines for the Management of Patients with Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines developed in collaboration with the American Academy of Family Physicians, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol*. 2011 May 10;57 (19):e215–367.
9. O’Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2013 Jan 29;127 (4):529–55.
10. Chirillo F, Cavarzerani A, Ius P et al. Role of transthoracic, transesophageal, and transgastric two-dimensional and color Doppler echocardiography in the evaluation of mechanical complications of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1995 Oct 15;76 (11):833–6.
11. Akcay M, Senkaya EB, Bilge M et al. Rare mechanical complication of myocardial infarction: isolated right ventricle free wall rupture. *Singapore Med J*. 2011 Jan;52 (1):e7–9.

МАТЕРИАЛ ПОСТУПИЛ В РЕДАКЦИЮ 04/03/2015