



Complex Issues of Cardiovascular Diseases

Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний

4/2016

Научно-практический рецензируемый журнал
Scientifically-practical reviewed journal

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

главный редактор академик РАН **Л. С. Барбараш**
зам. главного редактора д-р мед. наук, проф. **О. Л. Барбараш**
д-р мед. наук, проф. **Г. В. Артамонова**
научный редактор д-р мед. наук, проф. **Е. В. Григорьев**

ЧЛЕНЫ РЕДКОЛЛЕГИИ:

д-р мед. наук, проф. **С. А. Бернс**
д-р мед. наук **В. И. Ганюков**
д-р мед. наук **О. В. Груздева**
д-р мед. наук **С. В. Иванов**
д-р мед. наук **В. В. Кашталап**
д-р биол. наук, **Ю. А. Кудрявцева**
д-р мед. наук **С. А. Макаров**
д-р мед. наук **С. Е. Мамчур**
д-р мед. наук, проф. **И. И. Староверов**
д-р мед. наук **Р. С. Тарасов**

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

академик РАН **Б. Г. Алекян** (Москва)
д-р мед. наук, проф. **О. Ю. Александрова** (Москва)
академик РАН **Л. И. Афтanas** (Новосибирск)
д-р мед. наук, профессор **С. А. Бойцов** (Москва)
член-кор. РАН **М. И. Воевода** (Новосибирск)
д-р мед. наук, проф. **А. А. Гарганеева** (Томск)
д-р мед. наук **И. М. Давидович** (Хабаровск)
академик РАН **В. Л. Зельман** (Лос-Анджелес, США)
академик РАН **А. М. Караськов** (Новосибирск)
академик РАН **Р. С. Карпов** (Томск)
д-р мед. наук, проф. **Р. А. Клонер** (Лос-Анджелес, США)
д-р мед. наук, проф. **Е. Д. Космачева** (Краснодар)
член-кор. РАН **Ю. Б. Лишманов** (Томск)
академик РАН **Ю. П. Никитин** (Новосибирск)
член-кор. РАН **С. В. Попов** (Томск)
академик РАН **В. П. Пузырев** (Томск)
д-р мед. наук, проф. **И. В. Самородская** (Москва)
проф. **А. М. Сейфалиан** (Лондон, Англия)
д-р мед. наук, проф. **А. Т. Тепляков** (Томск)
д-р биол. наук, проф. **И. Г. Халиулин** (Бристоль, Англия)
член-кор. РАН **И. Е. Чазова** (Москва)
д-р мед. наук, проф. **А. М. Чернявский** (Новосибирск)
д-р мед. наук, проф. **Г. А. Чумакова** (Барнаул)
д-р мед. наук, проф. **В. М. Шипулин** (Томск)
академик РАН **Е. В. Шляхто** (Санкт-Петербург)
д-р мед. наук, проф. **Я. Л. Эльгудин** (Кливленд, США)

EDITORS

Editor-in-Chief RAS academician **L. S. Barbarash**
Deputy Editor-in-Chief Prof. **O. L. Barbarash**
Prof. **G. V. Artamonova**
Science editor Prof. **E. V. Grigoriev**

EDITORIAL STAFF:

Prof. **S. A. Berns**
Dr. **V. I. Ganyukov**, PhD
Dr. **O. V. Gruzdeva**, PhD
Dr. **S. V. Ivanov**, PhD
Dr. **V. V. Kashtalap**, PhD
Dr. **Yu. A. Kudryavtseva**, PhD
Dr. **S. A. Makarov**, PhD
Dr. **S. E. Mamchur**, PhD
Prof. **I. I. Staroverov**
Dr. **R. S. Tarasov**, PhD

EDITORIAL BOARD MEMBERS:

RAS academician **B. G. Alekyan** (Moscow)
Prof. **O. Yu. Aleksandrova** (Moscow)
RAS academician **L. I. Aftanas** (Novosibirsk)
Prof. **S. A. Boytsov** (Moscow)
RAS cor. member **M. I. Voevoda** (Novosibirsk)
Prof. **A. A. Garganeeva** (Tomsk)
Dr. **I. M. Davidovich**, PhD (Khabarovsk)
RAS academician **V. L. Zelman** (Los Angeles, USA)
RAS academician **A. M. Karaskov** (Novosibirsk)
RAS academician **R. S. Karpov** (Tomsk)
Prof. **R. A. Kloner** (Los Angeles, USA)
Prof. **E. D. Kosmacheva** (Krasnodar)
RAS cor. member **Yu. B. Lishmanov** (Tomsk)
RAS academician **Yu. P. Nikitin** (Novosibirsk)
RAS cor. member **S. V. Popov** (Tomsk)
RAS academician **V. P. Puzyrev** (Tomsk)
Prof. **I. V. Samorodskaya** (Moscow)
Prof. **A. M. Seifalian** (London, UK)
Prof. **A. T. Teplyakov** (Tomsk)
Prof. **I. G. Khaliulin**, PhD (Bristol, UK)
RAS cor. member **I. E. Chazova** (Moscow)
Prof. **A. M. Chernyavsky** (Novosibirsk)
Prof. **G. A. Chumakova** (Barnaul)
Prof. **V. M. Shipulin** (Tomsk)
RAS academician **E. V. Shlyakhto** (Saint Petersburg)
Prof. **Ya. L. Elgudin** (Cleveland, USA)

ISBN 978-5-202-01300-3

© АИ «Кузбассвуиздат», 2016

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор). Свидетельство о регистрации средства массовой информации ПИ № ФС77-63011 от 10 сентября 2015 г.

Учредитель: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (650002, Кемеровская обл., г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6).

Журнал представлен в следующих международных базах данных и информационно-справочных изданиях: **(РИНЦ) Российский индекс научного цитирования, Ulrich's International Periodicals Directory**. Решением Высшей аттестационной комиссии (ВАК) Министерства образования и науки РФ научно-практический рецензируемый журнал «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний» включен в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, выпускаемых в Российской Федерации, в которых рекомендуется публикация основных результатов диссертационных исследований на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук.

Полнотекстовые версии всех номеров размещены в Научной электронной библиотеке: www.elibrary.ru и Научной электронной библиотеке «CYBERLENINKA»: www.cyberleninka.ru. Правила публикации авторских материалов и архив номеров: www.kemcardio.ru.

Информация о подписке: www.kemcardio.ru. Подписка по каталогу «Роспечать»: индекс подписки – 25217.

Воспроизведение опубликованных материалов без письменного согласия редакции не допускается. Авторские материалы могут не отражать точку зрения редакции. Ответственность за достоверность информации в рекламных публикациях несет рекламодатель.

Периодичность: четыре раза в год.

СОДЕРЖАНИЕ

ИТОГИ ПОИСКОВЫХ НАУЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

- Тарасов Р. С., Ганюков В. И.**
Прогностическая роль исходной и резидуальной
выраженности коронарного атеросклероза
у пациентов с инфарктом миокарда после первичного
чрескожного коронарного вмешательства
- Тарасов Р. С., Иванов С. В., Казанцев А. Н., Бурков Н. Н.,
Ануфриев А. И., Зинец М. Г., Барбараш Л. С.**
Госпитальные результаты различных стратегий
хирургического лечения пациентов с сочетанным поражением
коронарного русла и внутренних сонных артерий
- Нохрин А. В., Кузьмин А. В., Кулавская М. В., Сизова И. Н.**
Современный комплексный подход к хирургическому лечению
легочной артериальной гипертензии, ассоциированной
с врожденными пороками сердца
- Синьков М. А., Ваккосов К. М., Шилов А. А.,
Богданов О. Ю., Погорелов Е. А., Синьков А. А.,
Ганюков В. И., Барбараш О. Л.**
Оценка клинико-экономической эффективности
применения методики измерения фракционного резерва
кровотока в лечении больных с ишемической болезнью сердца
- Тарасов Р. С.**
Хирургические подходы к лечению
пациентов с фибрилляцией предсердий
- Верещагин И. Е., Тарасов Р. С.,
Верещагин Е. И., Ганюков В. И.**
Методы кардиопротекции при инфаркте миокарда.
Современное состояние вопроса

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КАРДИОЛОГИИ

- Каюмова Г. Х., Разин В. А.**
Клиническое значение инсулиноподобного фактора роста-1
при остром коронарном синдроме
- Иноземцева А. А., Кашталап В. В., Гордеева Л. А.,
Усолтцева Е. Н., Барбараш О. Л.**
Ассоциации некоторых переменных сайтов гена *APOE*
с клинико-anamnestическими характеристиками тяжелого
течения инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST
- Попов С. В., Гарганеева А. А., Борель К. Н.,
Кужелева Е. А., Округин С. А.**
Инфаркт миокарда у пациентов молодого возраста:
многолетний сравнительный анализ особенностей развития,
клинического течения и стратегии ведения
- Шимохина Н. Ю., Савченко А. А.,
Петрова М. М., Черняева М. С.**
Энергодефицит тромбоцитов у больных
с острым коронарным синдромом в сочетании
с тревожно-депрессивными расстройствами

CONTENTS

RESULTS OF EXPLORATORY SCIENTIFIC RESEARCHES

- Tarasov R. S., Ganyukov V. I.**
Prognostic role of initial and residual severity
of coronary atherosclerosis in myocardial
infarction patients undergoing primary
percutaneous coronary intervention
- Tarasov R. S., Ivanov S. V., Kazantsev A. N., Burkov N. N.,
Anufriev A. I., Zinets M. G., Barbarash L. S.**
Hospital results of the different strategies of surgical
treatment of patients with concomitant coronary disease
and internal carotid arteries stenoses
- Nokhrin A. V., Kuzmin A. V., Kulavskaya M. V., Sizova I. N.**
Advanced integrated approach to surgical treatment
of pulmonary arterial hypertension associated
with congenital heart disease
- Sinkov M. A., Vakkosov K. M., Shilov A. A.,
Bogdanov O. Yu., Pogorelov E. A., Sinkov A. A.,
Ganyukov V. I., Barbarash O. L.**
Evaluation of clinical and economic efficiency
of methods measuring fractional flow reserve
in the treatment of coronary heart disease patients
- Tarasov R. S.**
Surgical approaches to treatment
of patients with atrial fibrillation
- Vereshchagin I. E., Tarasov R. S.,
Vereshchagin E. I., Ganyukov V. I.**
Methods cardioprotection in myocardial infarction.
Current status of the issue

ACTUAL ISSUES OF CARDIOLOGY

- Kayumova G. H., Razin V. A.**
The clinical significance of insulin-like growth factor-1
in acute coronary syndrome
- Inozemtseva A. A., Kashtalap V. V., Gordeeva L. A.,
Usoltseva E. N., Barbarash O. L.**
Association gene *APOE* with clinical
and anamnestic characteristics of severity ST-segment
elevation myocardial infarction
- Popov S. V., Garganeeva A. A., Borel K. N.,
Kuzheleva E. A., Okrugin S. A.**
Myocardial infarction in young patients:
long-term analysis of specificity of appearance,
clinical course and strategies of management
- Shimokhina N. Yu., Savchenko A. A., Petrova M. M.,
Chernyaeva M. S.**
Energy deficiency of platelets in patients
with acute coronary syndrome in combination
with anxiety and depressive disorders

ИНВАЗИВНАЯ КАРДИОЛОГИЯ

Mallidi J., Lotfi A.;

Перевод – Кочергин Н. А., Кочергина А. М.

81 Фракционный резерв как способ определения значимости тандемных и бифуркационных стенозов, поражения ствола левой коронарной артерии

INVASIVE CARDIOLOGY

Mallidi J., Lotfi A.;

Authors of translation – Kochergin N. A., Kochergina A. M.

81 Fractional flow reserve for the evaluation of tandem and bifurcation lesions, left main, and acute coronary syndromes

АНАЛИТИЧЕСКИЕ ОБЗОРЫ

**Таран И. Н., Мартынюк Т. В.,
Наконечников С. Н., Чазова И. Е.**

87 Инновация в медикаментозном лечении пациентов с легочной артериальной гипертензией и неоперабельной, персистирующей/резидуальной формами хронической тромбоэмболической легочной гипертензии: стимулятор растворимой гуанилатциклазы – риоцигуат

ANALYTICAL REVIEWS

**Taran I. N., Martynuk T. V.,
Nakonechnikov S. N., Chazova I. E.**

87 Innovation in the medical treatment of patients with pulmonary arterial hypertension and inoperable, persistent/recurrent chronic thromboembolic pulmonary hypertension: soluble guanylate cyclase stimulator – riociguat

**Жданова И. В., Кузнецова Е. В., Михайлов А. В.,
Иофин А. И., Быков А. Н., Заятдинов Д. Ж.**

96 Лучевое поражение клапанного аппарата сердца

**Zhdanova I. V., Kuznetcova E. V., Mikhaylov A. V.,
Iofin A. I., Bykov A. N., Zaiatdinov D. Zh.**

96 Radiation-associated valvular heart disease

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ АРИТМОЛОГИИ

Чичкова Т. Ю., Мамчур С. Е.
101 Ренальная денервация: обзор

ACTUAL ISSUES OF ARRHYTHMOLOGY

Chichkova T. Y., Mamchur S. E.
101 Renal denervation: a review

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ БОЛЕЗНЕЙ ОРГАНОВ КРОВООБРАЩЕНИЯ

Е. В. Рубцова, Т. А. Мулерова, М. Ю. Огарков
110 Приверженность к терапии артериальной гипертензии среди жителей Горной Шории

EPIDEMIOLOGY OF CIRCULATORY SYSTEM DISEASES

Rubtsova E. V., Mulerova T. A., Ogarkov M. Yu.
110 Commitment to antihypertensive therapy among the inhabitants of Gornaya Shoria

МЕТОДЫ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОЙ ПЕРФУЗИИ

**Бахчоян М. Р., Космачева Е. Д.,
Славинский А. А., Скопец А. А., Порханов В. А.**

116 Механическая поддержка кровообращения и трансплантация сердца как методы лечения острого миокардита

METHODS OF EXTRACORPOREAL PERFUSION

**Bakhchoyan M. R., Kosmacheva E. D.,
Slavinsky A. A., Skopets A. A., Porhanov V. A.**

116 Mechanical circulatory support and heart transplantation as a treatment of acute myocarditis

УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

Вы держите в руках четвертый – финальный для этого года – номер журнала.

Основная тема номер – итоги новых медицинских технологий, разработанных в нашем центре. В течение уже двух лет в рамках реализации государственных заданий по поисковым научным темам НИИ КПССЗ занимается активной клинической разработкой и внедрением уникальных и инновационных научных результатов в практику клинической медицины, реализуя тем самым принципы трансляционной медицины. Поисковые научные темы НИИ КПССЗ традиционно посвящены реконструктивной хирургии мультифокального атеросклероза (статья Р. С. Тарасова), вопросам лечения сложных нарушений ритма сердца (статья С. Е. Мамчура), вариантам эндоваскулярного лечения ИБС (статья А. А. Шилова и соавторов), решению этапности подходов в лечении сложных врожденных пороков сердца (работа А. В. Нохрина), фармакологической защите миокарда в ходе эндоваскулярных процедур у пациентов с ОКС (статья И. Е. Верещина и соавторов).



Раздел актуальных проблем кардиологии включает в себя статьи по направлениям, посвященным острому коронарному синдрому (статья Г. Х. Каюмовой и соавторов), особенностям генетической детерминации течения ОКС (статья А. А. Иноземцевой и соавторов), анализу течения ОКС у пациентов молодого возраста (С. В. Попов и соавторы), особенностям метаболизма клеток крови при ОКС (статья Н. Ю. Шимохиной и соавторов).

В рамках раздела инвазивной кардиологии мы впервые публикуем с разрешения издательства статью авторов (Malidi et al.), посвященную вопросам использования инвазивной ультразвуковой технологии определения фракционного резерва коронарного кровотока в анализе тандемных, бифуркационных и стволовых стенозов. Данная технология активно разрабатывается в нашем центре в рамках как рутинной практики, так и в направлении поисковых научных исследований.

Аналитические обзоры в номер представлены двумя статьями: об инновационном фармакологическом подходе в лечении хронической постэмболической легочной гипертензии – стимуляторе растворимой гуанилатциклазы (статья И. Н. Таран и соавторов) и о лучевом поражении клапанов сердца (статья И. В. Ждановой и соавторов).

В рамках новых медицинских технологий в нашем центре началось выполнение ренальной денервации с целью лечения резистентной артериальной гипертензии у пациентов с коморбидной патологией (первичные результаты и обзорный материал в работе Т. Ю. Чичковой и С. Е. Мамчура).

Традиционная рубрика журнала посвящена эпидемиологии артериальной гипертензии и комплаентности к лечению у жителей Горной Шории (работа Е. В. Рубцовой).

Завершает номер статья коллеги из Краснодарского края, где приводится уникальный для нашей страны опыт механической поддержки кровообращения и трансплантации сердца в лечении острого миокардита.

Коллеги, надеюсь, что данный номер в очередной раз позволит вам расширить свой научный кругозор и даст материал для научных и клинических дискуссий по актуальным вопросам болезни системы кровообращения.

**ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР ЖУРНАЛА
АКАДЕМИК РАН**



Л. С. БАРБАРАШ

ИТОГИ ПОИСКОВЫХ НАУЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ RESULTS OF EXPLORATORY SCIENTIFIC RESEARCHES

УДК 616.132.2-089

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ РОЛЬ ИСХОДНОЙ И РЕЗИДУАЛЬНОЙ ВЫРАЖЕННОСТИ КОРОНАРНОГО АТЕРОСКЛЕРОЗА У ПАЦИЕНТОВ С ИНФАРКТОМ МИОКАРДА ПОСЛЕ ПЕРВИЧНОГО ЧРЕСКОЖНОГО КОРОНАРНОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА

Р. С. ТАРАСОВ, В. И. ГАНЮКОВ

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний». Кемерово, Россия

Цель. Изучить прогностическую роль исходной и резидуальной выраженности коронарного атеросклероза по шкале SYNTAX среди пациентов с инфарктом миокарда и элевацией сегмента ST (ИМпСТ), подвергшихся первичным чрескожным коронарным вмешательствам (ЧКВ).

Материалы и методы. В исследование включено 327 пациентов с ИМпСТ, имеющих многососудистый коронарный атеросклероз, которым выполнялось первичное ЧКВ. Для изучения прогностической значимости исходной выраженности коронарного атеросклероза были сформированы две группы: SYNTAX ≤ 22 баллам ($n=213$) и SYNTAX ≥ 23 баллам ($n=114$). Во второй субанализ (изучение прогностической роли резидуальной выраженности коронарного атеросклероза) вошло 317 пациентов. Больные были разделены на две группы в зависимости от остаточной после первичного ЧКВ тяжести поражения коронарного русла по шкале SYNTAX: ≤ 8 баллам ($n=243$) и ≥ 9 баллам ($n=74$). На протяжении 12 месяцев производился учет неблагоприятных кардиоваскулярных событий.

Результаты. Исходное значение показателя SYNTAX ≥ 23 баллам приводило к значимому возрастанию частоты смерти, инфаркта миокарда (ИМ) и тромбоза стента (ТС), равно как и комбинированной конечной точки. Наиболее значимыми неблагоприятными событиями на протяжении 12 месяцев наблюдения, ассоциированными с тяжестью поражения коронарного русла по шкале SYNTAX ≥ 23 баллам, стали: 1) смерть от любой причины – ОШ 4,9 (95 % ДИ, $p=0,004$); 2) кардиальная смерть – ОШ 5,6 (95 % ДИ, $p=0,004$); 3) ИМ – ОШ 3,5 (95 % ДИ, $p=0,01$); 4) комбинированная конечная точка – ОШ 2,4 (95 % ДИ, $p=0,05$); 5) ТС – ОШ 5 (95 % ДИ, $p=0,007$). Группа резидуального SYNTAX ≥ 9 баллам в сравнении с группой SYNTAX ≤ 8 баллам характеризовалась менее благоприятным прогнозом, что выражалось в большей частоте смерти от всех причин – 13,5 % против 2,9 % ($p=0,001$), отношение шансов (ОШ) 3,4 (1,5–7,9; 95 % ДИ), ($p=0,004$), повторного ИМ – 10,8 % против 4,1 % ($p=0,05$), ОШ 2,7 (1,2–6,1; 95 % ДИ), ($p=0,01$), повторной реваскуляризации нецелевых сосудов – 9,5 % против 2,5 % ($p=0,02$), ОШ 2,6 (1,2–5,5; 95 % ДИ), ($p=0,01$).

Заключение. Таким образом, была показана высокая прогностическая ценность исходной и резидуальной тяжести поражения коронарного русла по шкале SYNTAX по влиянию на риск неблагоприятных кардиоваскулярных событий у пациентов после первичного ЧКВ. Полученные результаты могут найти свое применение при разработке прогностических моделей, направленных на определение оптимальных стратегий реваскуляризации миокарда для пациентов с ИМпСТ при множественном коронарном атеросклерозе.

Ключевые слова: инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, первичное ЧКВ, многососудистое поражение, исходный и резидуальный SYNTAX, прогностическая роль SYNTAX.

PROGNOSTIC ROLE OF INITIAL AND RESIDUAL SEVERITY OF CORONARY ATHEROSCLEROSIS IN MYOCARDIAL INFARCTION PATIENTS UNDERGOING PRIMARY PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTION

R. S. TARASOV, V. I. GANYUKOV

*Federal State Budgetary Scientific Institute Research Institute
for Complex Issues of Cardiovascular Diseases. Kemerovo, Russia*

The aim of this study was to investigate the prognostic role of initial and residual severity of coronary atherosclerosis by SYNTAX SCORE among ST segment elevation myocardial infarction patients (STEMI) undergoing primary percutaneous coronary intervention (PCI).

Materials and methods. The study included 327 STEMI patients with multivessel coronary atherosclerosis who underwent primary PCI. Two groups were formed to study the prognostic value of initial coronary atherosclerosis severity: SYNTAX ≤ 22 points ($n=213$) and SYNTAX ≥ 23 points ($n=114$). 317 patients included in the second sub-analysis (the study of the prognostic role of residual severity of coronary atherosclerosis). The patients were divided into two groups, depending on the residual SYNTAX SCORE after primary PCI: ≤ 8 points ($n=243$) and ≥ 9 points ($n=74$). The endpoints of the study were adverse cardiovascular events over 12 months.

Results. The initial value of SYNTAX ≥ 23 points led to a significant increase in the rate of death, myocardial infarction (MI) and stent thrombosis (ST) as well as the combined endpoint. The most significant adverse events during the 12 months of observation, associated with the severity of coronary lesions on the SYNTAX ≥ 23 are: 1) death from any cause – OR 4.9 (95 % CI, $p=0.004$); 2) cardiac death –

OR 5.6 (95 % CI, p=0.004); 3) MI – OR 3.5 (95 % CI, p=0.01); 4) The combined endpoint – OR 2.4 (95 % CI, p=0.05); 5) ST – 5 OR (95 % CI, p=0.007). The group of residual SYNTAX ≥ 9 in comparison with the group SYNTAX ≤ 8 characterized by less favorable prognosis, which was reflected in a higher frequency of death from all causes – 13.5 % vs. 2.9 % (p=0.001), OR 3.4 (1.5–7.9 95 % CI) (p=0.004), MI – 10.8 % versus 4.1 % (p=0.05), OR 2.7 (1.2–6.1; 95 % CI) (p=0.01), non-target vessel revascularization – 9.5 % versus 2.5 % (p=0.02), OR 2.6 (1.2–5.5; 95 % CI) (p=0.01).

Conclusions. It was demonstrated the high predictive value of initial and residual severity of coronary lesions by SYNTAX SCORE to influence the risk of adverse cardiovascular events in patients undergoing primary PCI. The results obtained may find application in the development of predictive models aimed at determining the optimal strategies revascularization for patients with STEMI in multiple coronary atherosclerosis.

Key words: STEMI, primary PCI, multivessel disease, prognostic role of initial and residual SYNTAX SCORE.

Введение

Создание прогностической модели выбора оптимальной стратегии реваскуляризации для пациентов с инфарктом миокарда и подъемом сегмента ST (ИМпСТ) при многососудистом поражении (МП) коронарного русла могло бы улучшить результаты лечения данной сложной для курации группы больных [1]. До недавнего времени единственной стратегией чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) у пациентов с ИМпСТ и МП без кардиогенного шока, поддерживаемой международными рекомендациями, было стентирование только инфаркт-зависимой коронарной артерии (ИЗА) в рамках первичного ЧКВ и последующая поэтапная реваскуляризация (ПР) артерий, не связанных с зоной инфаркта [2]. Эти рекомендации не содержали четких указаний на вид, объем и сроки вмешательства на сосудах, не связанных непосредственно с зоной инфаркта, а результаты исследований, сопоставляющих стратегию многососудистого стентирования (МС) в рамках первичного ЧКВ и стандартный подход – ПР, имели противоречивый характер [3].

В 2014 году в рекомендациях по реваскуляризации миокарда Европейского общества кардиологов впервые появилась детализация подходов к выбору стратегии реваскуляризации у пациентов с ИМпСТ при МП коронарного русла [4]. Основная позиция рекомендаций заключается в том, что проведение первичного ЧКВ все еще должно ограничиваться ИЗА (за исключением случаев с кардиогенным шоком или персистирующей ишемией, класс Па, уровень доказательства В). Однако при манифестации ишемии ПР сосудов, не связанных с зоной инфаркта, должна выполняться в жестко лимитированные сроки: от нескольких дней до одной недели (класс доказательства Па, уровень В). Более того, рекомендации были дополнены стандартом, позволяющим у определенной категории пациентов выполнение первичного ЧКВ не только на ИЗА, но и при поражениях других коронарных артерий (класс доказательства Пб, уровень В). Эти стандарты появились благодаря публикации данных рандомизированного ис-

следования превентивной роли стентирования артерий, не связанных с областью инфарктирования в рамках многососудистого первичного ЧКВ [5]. Тем не менее исследование PRAMI не отвечает на ключевой вопрос: в каких именно случаях необходимо выполнение МС?

При стратификации риска у пациентов с ИБС применяются различные шкалы, направленные на выбор оптимальной стратегии реваскуляризации. Как правило, они включают клинические показатели, информацию о сопутствующей патологии, биохимические маркеры, функцию левого желудочка, критерии ишемии. К ним можно отнести шкалы EuroScore, ACEF score (Value of Age, Creatinine, and Ejection Fraction), Global Risk Classification, GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events), CADILLAC (the Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complications), TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction) и ряд других [6–10]. Однако очень немногие из этих шкал учитывают анатомо-ангиографические параметры, несмотря на существенную роль этих показателей в формировании исходов лечения заболевания в целом и реваскуляризации в частности.

Исследование SYNTAX (SYNergy between PCI with TAXUS and cardiac surgery), сравнивающее эффективность ЧКВ с использованием стентов с лекарственным покрытием первого поколения и коронарного шунтирования у больных со стабильной ИБС с МП и/или стенозом ствола левой коронарной артерии, сделало возможной оценку выраженности коронарного атеросклероза [11]. Принципиальным достижением данного рандомизированного исследования стало появление калькулятора (www.syntaxscore.com), с помощью которого можно в баллах оценить тяжесть поражения коронарного русла и на этом основании выбрать оптимальную стратегию реваскуляризации [12].

Прогностическая ценность шкалы SYNTAX для больных с ИМпСТ, получающих экстренную реваскуляризацию посредством первичного ЧКВ, в настоящее время активно изучается, так как применение критерия, основанного на выраженности ко-

ронарного атеросклероза, могло бы способствовать выбору оптимальной стратегии реваскуляризации для этой сложной группы больных. Одним из наиболее крупных проектов, касающихся данной области, стало объединение субанализов двух рандомизированных исследований, сравнивающих результаты первичного ЧКВ на фоне различных режимов медикаментозного сопровождения: STRATEGY (Single High-Dose Bolus Tirofiban and Sirolimus-Eluting Stent Versus Abciximab and Bare-Metal Stent in Acute Myocardial Infarction) и MULTISTRATEGY (Multicenter Evaluation of Single High-Dose Bolus Tirofiban Versus Abciximab With Sirolimus-Eluting Stent or Bare-Metal Stent in Acute Myocardial Infarction Study) [13]. Частота неблагоприятных кардиоваскулярных событий была существенно выше в группе больных с наибольшей тяжестью поражения коронарного русла по шкале SYNTAX. Данный показатель стал важным и независимым предиктором смерти и других неблагоприятных кардиоваскулярных событий на протяжении одного года наблюдения. Эти результаты нашли свое подтверждение и в ряде других исследований [14, 15].

Еще одним важным фактором, влияющим на прогноз после реваскуляризации, может быть выраженность остаточной тяжести поражения коронарного русла по шкале SYNTAX SCORE (резидуальный SYNTAX). Рядом авторов было показано неблагоприятное прогностическое влияние резидуального SYNTAX ≥ 9 баллов на вероятность последующих неблагоприятных кардиоваскулярных исходов [16–18]. Тем не менее прогностическая значимость резидуального SYNTAX в оценке отдаленного прогноза среди пациентов с ИМпСТ, получивших первичное ЧКВ, ранее не оценивалась.

В современной литературе практически отсутствуют данные, касающиеся прогностической роли исходной и резидуальной тяжести поражения коронарного русла, а также сроков возникновения и структуры неблагоприятных кардиоваскулярных событий у пациентов с ИМпСТ после первичного ЧКВ.

Таким образом, целью настоящего исследования стало изучение прогностической роли исходной и резидуальной выраженности коронарного атеросклероза по шкале SYNTAX среди пациентов с ИМпСТ, подвергшихся первичным ЧКВ.

Материалы и методы

Настоящий анализ проведен по материалам регистрового исследования, выполненного в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской декларации. Протокол ис-

следования был одобрен этическим комитетом Научно-исследовательского института.

Критерии включения в исследование:

- 1) ИМпСТ давностью <12 часов и первичное ЧКВ;
- 2) гемодинамически значимое поражение ($\geq 70\%$) двух и более коронарных артерий;
- 3) техническая возможность для выполнения ЧКВ.

Критерии исключения:

- 1) острая сердечная недостаточность, Killip III–IV (отек легких и кардиогенный шок);
- 2) поражение ствола левой коронарной артерии $\geq 50\%$.

Всем больным перед ЧКВ назначалась нагрузочная доза ацетилсалициловой кислоты 250–500 мг и клопидогреля 600 мг с последующим приемом данных препаратов в дозе 100 мг/сутки (длительно) и 75 мг/сутки (не менее 12 месяцев) соответственно.

В первом ретроспективном анализе для изучения прогностической значимости исходной выраженности коронарного атеросклероза больные были разделены на две группы в зависимости от исходной тяжести поражения коронарного русла: SYNTAX ≤ 22 баллов ($n=213$) и SYNTAX ≥ 23 баллов ($n=114$). Во втором анализе группы формировались по принципу остаточной после первичного ЧКВ тяжести поражения коронарного русла: умеренный резидуальный SYNTAX ≤ 8 баллов ($n=243$) и тяжелый резидуальный SYNTAX ≥ 9 баллов ($n=74$).

У всех пациентов была рассчитана исходная выраженность коронарного атеросклероза по шкале SYNTAX с использованием калькулятора (<http://www.rnoik.ru/files/syntax/index.html>). Резидуальный SYNTAX оценивался в конце госпитального периода как разница между исходным значением SYNTAX и баллами, получившимися вследствие коррекции значимых стенозов коронарных артерий посредством их стентирования.

В зависимости от выраженности исходного и резидуального SYNTAX на протяжении 12 месяцев производился учет структуры неблагоприятных кардиоваскулярных событий: смерти, ИМ, повторной реваскуляризации целевого сосуда (TVR) и нецелевого сосуда (non-TVR), также регистрировали случаи тромбоза стента (ТС) (согласно общепринятой классификации Academic Research Consortium).

Под успехом ЧКВ понимался финальный кровоток по коронарной артерии не ниже TIMI 3 в отсутствие осложнений. Оценка отдаленных результатов проводилась с помощью сбора клинических данных при осмотре пациента в клинике или путем

телефонного опроса. Сравнение количественных признаков в группах проводили с помощью критерия Манна – Уитни. При оценке качественных признаков использовали критерий χ^2 Пирсона с поправкой Йетса. Относительный риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий был рассчитан с использованием показателя отношения шансов (ОШ). Результаты исследований обработаны при помощи пакета прикладных программ Statistica for Windows 6.0 (StatSoft Inc., США).

Результаты

Группы пациентов, сформированные по принципу тяжести поражения коронарного русла по шкале SYNTAX, были сопоставлены по основным клинико-демографическим характеристикам (табл. 1).

Для пациентов с тяжелым коронарным атеросклерозом было характерным следующее:

- 1) тенденция к более старшему возрасту;
- 2) снижение ФВ ЛЖ;
- 3) более частая встречаемость постинфарктного кардиосклероза;

4) более выраженная острая сердечная недостаточность.

В таблице 2 представлена сравнительная клинико-демографическая характеристика пациентов двух групп: умеренного резидуального SYNTAX (≤ 8 баллам) и тяжелого (≥ 9 баллам). Группа с тяжелым после первичного ЧКВ резидуальным коронарным атеросклерозом (SYNTAX ≥ 9 баллам), в сравнении с группой с умеренным резидуальным SYNTAX (≤ 8 баллам), характеризовались более старшим возрастом пациентов, преобладанием пациентов женского пола, более значительной долей больных с мультифокальным атеросклерозом и постинфарктным кардиосклерозом. Пациенты с тяжелым резидуальным SYNTAX имели тенденцию к более выраженному снижению фракции выброса левого желудочка по сравнению с больными с умеренным остаточным коронарным атеросклерозом. Группы были сопоставимы по доле пациентов, страдающих сахарным диабетом и артериальной гипертензией, а также по пропорции пациентов с проявлениями острой сердечной недостаточности II степени по шкале Killip.

Таблица 1

Сопоставление исследуемых групп по основным клинико-демографическим факторам в зависимости от исходной выраженности коронарного атеросклероза (n=327)

Показатель	Исследуемая выборка пациентов				p
	SYNTAX ≤ 22 (n=213)		SYNTAX ≥ 23 (n=114)		
	абс.	%	абс.	%	
Возраст, лет	59,1 \pm 9,9		60,9 \pm 10,6		0,08
Мужской пол	142	66,6	74	64,9	0,8
Фракция выброса левого желудочка, %		52,5 \pm 7,2		48,4 \pm 8,8	0,000009
Артериальная гипертензия	188	88,3	103	90,3	0,7
Сахарный диабет	47	22	20	17,5	0,4
Мультифокальный атеросклероз	56	26,3	33	28,9	0,7
Постинфарктный кардиосклероз	21	9,8	29	25,4	0,0001
Резидуальные явления нарушения мозгового кровообращения	8	3,7	3	2,6	0,8
Острая сердечная недостаточность, Killip II	17	7,9	21	18,4	0,009

Таблица 2

Клинико-демографическая характеристика пациентов

Показатель	Резидуальный SYNTAX				p
	умеренный (≤ 8 баллам) (n=243)		тяжелый (≥ 9 баллам) (n=74)		
	абс.	%	абс.	%	
Возраст	58,8 \pm 9,9		63,1 \pm 10,6		0,001
Женский пол	76	31,3	34	55,9	0,03
Фракция выброса левого желудочка		51,4 \pm 7,6		49,2 \pm 9,2	0,08
Артериальная гипертензия	218	89,7	68	91,9	0,7
Сахарный диабет	45	18,5	20	27	0,2
Мультифокальный атеросклероз	59	24,3	28	37,8	0,03
Постинфарктный кардиосклероз	31	12,8	17	23	0,05
Острая сердечная недостаточность (Killip II)	29	11,9	10	13,5	0,9

Анализ ангиографических показателей и особенностей ревааскуляризации представлен в таблице 3. Было показано наличие прямой зависимости между исходным значением SYNTAX ≥ 23 баллам и резидуальным SYNTAX ≥ 9 баллам. Для пациентов с тяжелым после первичного ЧКВ резидуальным коронарным атеросклерозом (SYNTAX ≥ 9 баллам), в сравнении с больными с умеренным резидуальным SYNTAX (≤ 8 баллам), было характерным следующее: исходный более выраженный коронарный атеросклероз по шкале SYNTAX, доминирование трехсосудистого поражения коронарного русла над двухсосудистым, более редкая реализация стратегии МС в рамках первичного ЧКВ и менее высокий процент успешного ЧКВ на ИЗА. Группы были сопоставимы по среднему количеству дней между первичным ЧКВ и вторым этапом ревааскуляризации при поэтапном подходе к лечению.

На протяжении 12 месяцев наблюдения в группе пациентов со значением SYNTAX ≤ 22 баллам зарегистрировано пять фатальных исходов, четыре из которых носили кардиальный характер. Единственный случай некардиальной смерти произошел у больной спустя 6 месяцев после индексного события от онкопатологии кишечника. Случаи кардиальной смерти были обусловлены: разрывом миокарда и гемотампонадой на 2-е сутки после неуспешного ЧКВ ИЗА, двумя случаями вероятного ТС спустя 2 недели и месяц после ЧКВ, внезапной остановкой кровообращения у больного с критическим множественным поражением коронарного русла после первичного ЧКВ, ожидающего операции коронарного шунтирования в госпитальном периоде. В этой же группе больных было отмечено семь нефатальных ИМ, три из них развились вследствие ТС в интервал времени от 3 дней до 6 месяцев после ЧКВ, два случая произошли на фоне дестабилизации стенозов в артериях, не связанных с зоной первичного поврежде-

ния миокарда в сроки от 3 недель до 11 месяцев после индексного события и стали поводом для экстренного ЧКВ, еще один ИМ явился осложнением планового ЧКВ на артериях, не связанных с областью первичного инфаркта через 12 месяцев, и последний случай произошел у пациента через 2 месяца после индексного события при 45 % стенозе внутри стента в ИЗА, 60 % стенозе правой коронарной артерии и окклюзии ветви тупого края. Шесть случаев из десяти повторных вмешательств на целевом сосуде были обусловлены развитием рестеноза в стенте во временной интервал от 4 до 12 месяцев после ЧКВ, тогда как оставшиеся четыре были связаны с ТС (табл. 4).

В группе больных с тяжестью поражения коронарного русла ≥ 23 баллам выявлено 12 фатальных исходов, 11 из которых носили кардиальный характер. Единственный случай некардиальной смерти произошел у пациента спустя 2 недели после ЧКВ от острого нарушения мозгового кровообращения. Пять случаев смерти стали результатом ТС в сроки от 8 дней до 6 месяцев после ЧКВ, три фатальных события были следствием неуспешного ЧКВ и прогрессирующего характера острой сердечной недостаточности. Двое больных умерли от разрыва миокарда и гемотампонады в течение суток после ЧКВ вследствие позднего поступления в стационар и большого объема некроза, и последний случай был связан с аэроземболией правой коронарной артерии у больной с тромботической окклюзией передней нисходящей ветви и субтотальным стенозом огибающей артерии. Несмотря на полную ревааскуляризацию бассейна левой коронарной артерии, больная умерла при прогрессирующих явлениях острой сердечной недостаточности спустя неделю. Только один случай из девяти повторных вмешательств на целевых артериях стал следствием формирования рестеноза в стенте через 12 месяцев после ЧКВ, в то время как другие восемь выполнялись по поводу ТС (табл. 4).

Таблица 3

Ангиографическая характеристика пациентов и особенностей ревааскуляризации

Показатель	Резидуальный SYNTAX				P
	умеренный (≤ 8 баллам) (n=243)		тяжелый (≥ 9 баллам) (n=74)		
	абс.	%	абс.	%	
Трехсосудистое поражение	119	49	62	83,8	0,0001
Исходное значение SYNTAX	18,9 \pm 7,7		26,8 \pm 7,7		0,0000001
Успех ЧКВ	235	96,7	66	89,2	0,02
Многососудистое стентирование	80	32,9	7	9,5	0,0001
Поэтапная ревааскуляризация	163	67,1	67	90,5	0,0001
Количество дней между ЧКВ при плановой поэтапной ревааскуляризации	80,1 \pm 49,5		80,1 \pm 46,4		0,9

Таблица 4

**Годовые результаты реваскуляризации в общей когорте исследования
в зависимости от тяжести поражения коронарного русла по шкале SYNTAX**

Показатель	SYNTAX				p
	≤22 баллам (n=213)		≥23 баллам (n=114)		
	n	%	n	%	
Смерть от всех причин	5	2,3	12	10,5	0,004
Кардиальная смерть	4	1,9	11	9,6	0,003
Инфаркт миокарда	7	3,3	12	10,5	0,02
Незапланированная повторная реваскуляризация целевого сосуда (TVR)	10	4,7	9	7,9	0,4
нецелевого сосуда (non-TVР)	2	0,9	2	1,8	0,9
Комбинированная конечная точка*	10	4,7	12	10,5	0,008
Тромбоз стента	4	1,9	10	8,8	0,008

* Смерть от всех причин + инфаркт миокарда + повторная реваскуляризация целевого сосуда.

Таблица 5

**Структура неблагоприятных сердечно-сосудистых событий на протяжении 12 месяцев
в зависимости от выраженности резидуального SYNTAX**

Показатель	Резидуальный SYNTAX				p
	умеренный (≤8 баллов) (n=243)		тяжелый (≥9 баллов) (n=74)		
	абс.	%	абс.	%	
Смерть	7	2,9	10	13,5	0,001
Инфаркт миокарда	10	4,1	8	10,8	0,05
Повторная реваскуляризация целевого сосуда	11	4,5	9	12,2	>0,05
Реваскуляризация нецелевых сосудов	6	2,5	7	9,5	0,02
Определенный тромбоз стента	5	2,1	5	6,8	>0,05

При анализе прогностической значимости резидуальной выраженности коронарного атеросклероза на протяжении 12 месяцев наблюдения были получены следующие результаты. Среди пациентов группы SYNTAX ≥9 баллов в сравнении с группой SYNTAX ≤8 баллов отмечен статистически значимый менее благоприятный прогноз, что выражалось в большей частоте смерти от всех причин, повторного ИМ и вмешательства на нецелевых сосудах (табл. 5). Следует отметить, что в группе больных с тяжелым резидуальным SYNTAX каждый четвертый повторный ИМ оказывался фатальным, тогда как среди пациентов с умеренным резидуальным коронарным атеросклерозом к смерти приводил только каждый пятый ИМ. Также обращает на себя внимание тот факт, что в группе тяжелого резидуального SYNTAX более чем в половине случаев поводом к ЧКВ на нецелевых сосудах был повторный ИМ, при этом в группе умеренного остаточного SYNTAX данная ситуация встречалась лишь в одной трети случаев. Группы пациентов не различались по частоте повторного вмешательства на целевом сосудах и ТС, однако последнее осложне-

ние в группе тяжелого резидуального SYNTAX встречалось чаще.

Прогностическая значимость выраженности резидуального SYNTAX по влиянию на исходы реваскуляризации (12 мес.) оценивалась посредством расчета ОШ развития неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов при 95 % доверительном интервале (ДИ). Результаты представлены в таблице 6. Отмечена высокая прогностическая значимость тяжелого резидуального SYNTAX по влиянию на такие неблагоприятные исходы, как смерть, повторный ИМ и реваскуляризация нецелевых сосудов.

Таблица 6

**Прогностическое влияние
тяжелого резидуального SYNTAX (≥9 баллов)
на исходы реваскуляризации в течение 12 месяцев**

Неблагоприятные сердечно-сосудистые события	ОШ (95 % ДИ)
Смерть	3,4 (1,5–7,9)
Повторный инфаркт миокарда	2,7 (1,2–6,1)
Реваскуляризация нецелевых сосудов (non-TVР)	2,6 (1,2–5,5)

Обсуждение

Основной задачей данного исследования стало определение прогностической роли шкалы SYNTAX для исходов реваскуляризации у пациентов с ИМпСТ при МП, что пока не нашло широкого отражения в литературе. В настоящее время не существует убедительной доказательной базы, свидетельствующей о прогностической ценности шкалы SYNTAX для больных с ИМпСТ, подвергающихся первичному ЧКВ. Между тем имеется необходимость использования объективных критериев, в том числе и основанных на тяжести поражения коронарного русла, которые могли бы способствовать дифференцированному выбору стратегии реваскуляризации для этой категории больных [1, 12, 14, 16].

Было показано, что на протяжении 12 месяцев наблюдения исходная тяжесть поражения коронарного русла по шкале SYNTAX ≥ 23 баллам является прогностически более неблагоприятным по развитию большинства неблагоприятных кардиоваскулярных событий. В частности, на протяжении одного года, в группе SYNTAX ≥ 23 баллам отмечалась более высокая встречаемость таких неблагоприятных исходов, как смерть, ИМ, ТС и комбинированная конечная точка в сравнении с когортой больных со значением SYNTAX ≤ 22 баллам.

Таким образом, представленные данные показали, что исходная тяжесть поражения коронарного русла по шкале SYNTAX имеет прогностическую роль у больных с ИМпСТ. Наиболее значимыми неблагоприятными событиями на протяжении 12 месяцев наблюдения, ассоциированными с тяжестью поражения коронарного русла по шкале SYNTAX ≥ 23 баллам, стали:

- 1) смерть от любой причины – ОШ 4,9 (95 % ДИ, $p=0,004$);
- 2) кардиальная смерть – ОШ 5,6 (95 % ДИ, $p=0,004$);
- 3) ИМ – ОШ 3,5 (95 % ДИ, $p=0,01$);
- 4) комбинированная конечная точка – ОШ 2,4 (95 % ДИ, $p=0,05$);
- 5) ТС – ОШ 5 (95 % ДИ, $p=0,007$).

На сегодняшний день отсутствуют результаты исследований, оценивающих прогностическую значимость резидуальной тяжести поражения коронарного русла после первичного ЧКВ, при этом данный показатель может быть даже более информативным, чем исходная выраженность коронарного атеросклероза, так как именно остаточный SYNTAX свидетельствует о полноте реваскуляризации миокарда и риске развития неблагоприят-

ных событий в ближайшем и отдаленном периоде наблюдения.

В настоящем исследовании было показано, что резидуальный SYNTAX ≥ 9 баллам является важным интегральным показателем, реализующим свою прогностическую значимость в отдаленном после первичного ЧКВ периоде наблюдения, что выражалось в существенном возрастании риска смерти, повторного ИМ и частоте ЧКВ на сосудах, не связанных с зоной первичного ИМ. Обращает на себя внимание тот факт, что тяжелый резидуальный SYNTAX, как правило, имеет место в группе больных с преобладанием пациентов женского пола, исходно имеющих трехсосудистое поражение коронарного русла, мультифокальный атеросклероз, постинфарктный кардиосклероз и сниженную фракцию выброса левого желудочка. Известно, что данные клинико-демографические показатели сами по себе обладают неблагоприятным влиянием на отдаленный прогноз после перенесенного ИМ [15], тем не менее не исключено, что осложненное течение заболевания у такого рода пациентов в значительной степени связано с полнотой реваскуляризации миокарда в госпитальном периоде и, соответственно, с остаточной выраженностью коронарного атеросклероза на момент выписки из стационара.

Важно отметить наличие прямой зависимости между исходным значением SYNTAX ≥ 23 баллам и резидуальным SYNTAX ≥ 9 баллам. Данный факт свидетельствует о том, что пациенты с исходной выраженностью коронарного атеросклероза с наибольшей вероятностью сохраняют высокий резидуальный SYNTAX к концу госпитализации, что является прогностически неблагоприятным по развитию кардиоваскулярных осложнений.

Безусловно, важным является и тот факт, нашедший подтверждение в настоящем исследовании, что пациенты с высоким резидуальным SYNTAX (≥ 9 баллам) не только наиболее угрожаемы по риску развития большинства кардиоваскулярных осложнений, но в большей степени данный риск реализуется в госпитальном периоде наблюдения. В частности, это касается фатального исхода и ТС. Данная особенность свидетельствует о необходимости выполнения максимально полной реваскуляризации в ранние сроки, в том числе с использованием стратегии МС (одномоментного и поэтапного с жестко лимитированным интервалом времени между ЧКВ), а также гибридного подхода – первичного ЧКВ и последующего коронарного шунтирования. Кроме того, вероятно, пациенты с высоким резидуальным SYNTAX нуждаются в более эффективных схемах антикоа-

гулянтной и антитромбоцитарной терапии с применением современных препаратов (бивалирудин, тикагрелор, празугрел).

Принимая во внимание целесообразность вмешательства не только на ИЗА, но и на коронарных сосудах, не связанных с зоной инфаркта в лимитированный интервал времени, а также возможность применения стратегии МС [4, 5], можно предположить, что целевым значением резидуального SYNTAX в группе пациентов с ИМпСТ к окончанию периода госпитализации является показатель ≤ 8 баллам. Данный алгоритм приобретает особую аргументацию с учетом достаточно высокой доли неуспешного ЧКВ в группе пациентов с тяжелым исходным и резидуальным SYNTAX (10,8 %), а также принимая во внимание то, что в данной группе пациентов в 57 % случаев вмешательство на сосудах, не связанных с зоной первичного ИМ, осуществляется по поводу повторного ИМ, каждый четвертый из которых заканчивается смертью.

Заключение

Таким образом, в проведенном исследовании в группе пациентов с ИМпСТ была показана высокая прогностическая значимость такого объективного показателя, как исходный и резидуальный SYNTAX. Пациенты с исходной выраженностью коронарного атеросклероза, как правило, имеют и высокий резидуальный SYNTAX. Выписка из клиники пациента, имеющего тяжелый остаточный коронарный атеросклероз ≥ 9 баллам, сопряжена со значительным увеличением риска неблагоприятного исхода в тридцатидневном (особенно) и отдаленном периоде наблюдения, что реализуется в возрастании числа фатальных исходов, ИМ, ТС и повторных вмешательств на коронарных артериях. Пациенты с высоким исходным SYNTAX и, как следствие, тяжелым резидуальным коронарным атеросклерозом после первичного ЧКВ требуют особой настороженности и реализации оптимальных стратегий максимально полной реваскуляризации и эффективной антитромбоцитарной терапии, что особенно важно в госпитальном периоде лечения. Полученные результаты могут найти свое применение при разработке прогностических моделей, направленных на определение оптимальных стратегий реваскуляризации миокарда для пациентов с ИМпСТ при множественном коронарном атеросклерозе.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Тарасов Р. С., Ганюков В. И. Определение оптимальной стратегии реваскуляризации у больных с инфарктом миокарда с элевацией сегмента ST при многососудистом

поражении коронарного русла при помощи интерактивного калькулятора. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2015; 4: 42–52. DOI: 10.17802/2306-1278-2015-4-42-52.

Tarasov R. S., Ganyukov V. I. Determination of optimal revascularization strategy in st-segment elevation myocardial infarction patients with multivessel coronary disease with interactive calculator. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2015; 4: 42–52. DOI: 10.17802/2306-1278-2015-4-42-52. [In Russ.].

2. Wijns W., Kolh P., Danchin N., Di Mario C., Falk V., Foliguier T. et al. Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur. Heart J. 2010; 31 (20): 2501–2555. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehq277>.

3. Widimsky P., Holmes Jr., David R. How to treat patients with ST-elevation acute myocardial infarction and multi-vessel disease? Eur. Heart J. 2010; November, 30. DOI:10.1093/eurheartj/ehq410.

4. Windecker S., Kolh Ph., Alfonso F., Collet J. P., Cremer J., Falk V. et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. Eur. Heart J. 2014; 278: 25–27.

5. Wald D. S., Morris J. K., Wald N. J., Chase A. J., Edwards R. J., Hughes L. O. et al. PRAMI Investigators Randomized Trial of Preventive Angioplasty in Myocardial Infarction. N. Engl. J. Med. 2013; 369: 1115–1123.

6. Addala S., Grines C. L., Dixon S. R., Stone G. W., Boura J. A., Ochoa A. B. et al. Predicting mortality in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention (PAMI risk score). Am. J. Cardiol. 2004; 93: 629–632.

7. Halkin A., Singh M., Nikolsky E., Grines C. L., Tcheng J. E., Garcia E. et al. Prediction of mortality after primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction: the CADILLAC risk score. J. Am. Coll. Cardiol. 2005; 45: 1397–1405.

8. Morrow D. A., Antman E. M., Charlesworth A., Cairns R., Murphy S. A., de Lemos J. A. et al. TIMI risk score for ST-elevation myocardial infarction: a convenient, bedside, clinical score for risk assessment at presentation: an intravenous nPA for treatment of infarcting myocardium early II trial substudy. Circulation. 2000; 102: 2031–2037.

9. Eagle K. A., Lim M. J., Dabbous O. H., Pieper K. S., Goldberg R. J., Van de Werf F. et al. A validated prediction model for all forms of acute coronary syndrome: estimating the risk of 6-month postdischarge death in an international registry. JAMA. 2004; 291: 2727–2733.

10. De Luca G., Suryapranata H., van't Hof A. W., de Boer M. J., Hoorntje J. C., Dambrink J. H. et al. Prognostic assessment of patients with acute myocardial infarction treated with primary angioplasty: implications for early discharge. Circulation. 2004; 109: 2737–2743.

11. Serruys P. W., Morice M. C., Kappetein A. P., Colombo A., Holmes D. R., Mack M. J. et al. Percutaneous Coronary Intervention versus Coronary-Artery Bypass Grafting for Severe Coronary Artery Disease. N. Engl. J. Med. 2009; 360 (10): 961–972.

12. Serruys P. W., Onuma Y., Garg S., Sarno G., van den Brand M., Kappetein A. P. et al. Assessment of the SYNTAX score in the SYNTAX study. EuroIntervention. 2009; 5: 50–56.

13. Garg S., Sarno G., Serruys P. W., Rodriguez A. E., Bolognese L., Anselmi M. et al. Prediction of 1-Year Clinical Outcomes Using the SYNTAX Score in Patients With Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention. *J. Am. Coll. Cardiol. Intv.* 2011; 4 (1): 66–75.

14. Yang C. H., Hsieh M. J., Chen C. C., Chang S. H., Wang C. Y., Lee C. H. et al. SYNTAX score: an independent predictor of long-term cardiac mortality in patients with acute ST-elevation myocardial infarction. *Coron. Artery Dis.* 2012; 23 (7): 445–449.

15. Тарасов Р. С., Ганюков В. И., Шушпанников П. А., Кротиков Ю. В., Барбараш О. Л., Барбараш Л. С. Исходы различных стратегий реваскуляризации у больных инфарктом миокарда с элевацией сегмента ST при многососудистом поражении в зависимости от тяжести стенозирования коронарного русла по шкале «SYNTAX». *Российский кардиологический журнал.* 2013; 2 (100): 31–37.

Tarasov R. S., Ganyukov V. I., Shushpannikov P. A., Krotikov P. A., Barbarash O. L., Barbarash L. S. SYNTAX score estimates of coronary stenosis severity and outcomes of vari-

ous revascularization strategies in patients with ST segment elevation myocardial infarction and multi-vessel coronary pathology. *Russ. J. Cardiol.* 2013; 2 (100): 31–37. [In Russ.].

16. Farooq V., Serruys P. W., Bourantas C. V., Zhang Y., Muramatsu T., Feldman T. et al. Quantification of incomplete revascularization and its association with five-year mortality in the synergy between percutaneous coronary intervention with taxus and cardiac surgery (SYNTAX) trial validation of the residual SYNTAX score. *Circulation.* 2013; 128 (2): 141–151.

17. Melina G., Angeloni E., Refice S., Colivicchi F., Monti F., Spitaleri P. et al. Prognostic Value of the Residual SYNTAX Score to Quantify Untreated Coronary Artery Disease After Coronary Artery Bypass Grafting. *Circulation.* 2013; 128: 17110.

18. Généreux S. P., Palmerini T., Caixeta A., Rosner G., Green P., Dressler O. et al. Quantification and Impact of Untreated Coronary Artery Disease After Percutaneous Coronary Intervention The Residual SYNTAX (Synergy Between PCI With Taxus and Cardiac Surgery). *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012; 59: 2165–2174.

Статья поступила 10.05.2016

Для корреспонденции:

Тарасов Роман Сергеевич

Адрес: 650002, Кемерово,

Сосновый бульвар, 6

Тел.: 8 (3842) 64-18-06

E-mail: tarars@kemcardio.ru

For correspondence:

Tarasov Roman

Address: 6, Sosnoviy blvd., Kemerovo,

650002, Russian Federation

Tel.: +7 (3842) 64-18-06

E-mail: tarars@kemcardio.ru

УДК 616.132.2-089

ГОСПИТАЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ РАЗЛИЧНЫХ СТРАТЕГИЙ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С СОЧЕТАННЫМ ПОРАЖЕНИЕМ КОРОНАРНОГО РУСЛА И ВНУТРЕННИХ СОННЫХ АРТЕРИЙ

Р. С. ТАРАСОВ¹, С. В. ИВАНОВ¹, А. Н. КАЗАНЦЕВ¹, Н. Н. БУРКОВ²,
А. И. АНУФРИЕВ¹, М. Г. ЗИНЕЦ¹, Л. С. БАРБАРАШ¹

¹ *Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний». Кемерово, Россия*

² *Муниципальное бюджетное учреждение здравоохранения «Кемеровский кардиологический диспансер». Кемерово, Россия*

Цель. Оценить госпитальные результаты четырех стратегий хирургического лечения пациентов с сочетанным поражением коронарного русла и внутренних сонных артерий (ВСА).

Материалы и методы. В одноцентровое проспективное исследование включен 391 пациент с гемодинамически значимым поражением коронарных артерий и ВСА. Все больные были разделены на четыре группы в зависимости от реализованной стратегии реваскуляризации: 1) поэтапная хирургия в объеме коронарного шунтирования (КШ) с последующей каротидной эндартерэктомией (КЭЭ) (гр. КШ – КЭЭ, n=151, 38,6 %); 2) сочетанная операция КШ и КЭЭ (гр. КШ + КЭЭ, n=141, 36 %); 3) гибридная реваскуляризация в объеме чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) и КЭЭ (гр. ЧКВ + КЭЭ, n=28, 7,2 %); 4) поэтапная хирургия в объеме КЭЭ с последующей операцией КШ (n=71, 18,2 %).

Результаты. Средний возраст пациентов – 63,4±6,9 (36–83) года. Средний показатель хирургического риска по шкале EuroScore II в исследуемой выборке составил 4,5±2,4 %, тогда как выраженность коронарного атеросклероза по шкале SYNTAX – 22,5±9,4 балла. Подавляющее большинство пациентов имели множественное поражение коронарного русла (n=361, 92,3 %). Каждый четвертый пациент имел значимый стеноз ствола левой коронарной артерии (n=92, 23,5 %). Двусторонние стенозы ВСА диагностированы у 60,1 % больных; 28,1 % пациентов имели в анамнезе ОНМК или ТИА. Практически каждый третий пациент (29,7 %) имел сахарный диабет. Показатель летальности в общей исследуемой выборке составил 2 % (n=8), при этом большинство случаев было зарегистрировано в гр. КЭЭ – КШ, тогда как в гр. ЧКВ – КЭЭ случаев смерти не было. Периоперационный ИМ был отмечен в гр. КШ – КЭЭ (n=2, 1,3 %) и КШ + КЭЭ (n=2, 1,4 %), при этом в двух других группах данное осложнение отсутствовало (p>0,05). Наименее благоприятной по частоте ОНМК/ТИА была гр. КЭЭ – КШ, тогда как в гр. КШ – КЭЭ данное осложнение отмечено на минимальном уровне, при этом гр. КШ + КЭЭ и ЧКВ – КЭЭ заняли промежуточное положение. Максимальное количество кровотечений, потребовавших ремедиастинотомии, отмечено в гр. КШ + КЭЭ (n=10, 7,1 %), в то время как в гр. КШ – КЭЭ данное осложнение не наблюдалось (p=0,04).

Заключение. Пациенты с сочетанным поражением коронарного русла и ВСА характеризуются высокой концентрацией неблагоприятных клинических факторов и результатов инструментальных методов исследования, ассоциированных с неблагоприятным прогнозом, и требуют реализации различных хирургических стратегий реваскуляризации. Их максимальная выраженность была отмечена в гр. пациентов, стратегией реваскуляризации для которых выбрана поэтапная хирургия – КЭЭ – КШ или сочетанная операция КШ + КЭЭ.

Несмотря на это, госпитальные результаты сочетанного хирургического лечения данной группы пациентов являются многообещающими.

Ключевые слова: мультифокальный атеросклероз, коронарное шунтирование, каротидная эндартерэктомия, сочетанная операция, поэтапные операции, хирургические стратегии реваскуляризации, госпитальные результаты.

HOSPITAL RESULTS OF THE DIFFERENT STRATEGIES OF SURGICAL TREATMENT OF PATIENTS WITH CONCOMITANT CORONARY DISEASE AND INTERNAL CAROTID ARTERIES STENOSES

R. S. TARASOV¹, S. V. IVANOV¹, A. N. KAZANTSEV¹, N. N. BURKOV²,
A. I. ANUFRIEV¹, M. G. ZINETS¹, L. S. BARBARASH¹

*Federal State Budgetary Scientific Institution Research Institute
for Complex Issues of Cardiovascular Diseases. Kemerovo, Pussia*

Municipal Budget Healthcare Institution Kemerovo Cardiology Clinic. Kemerovo, Pussia

Purpose. To estimate hospital outcomes of different strategies of surgical treatment of patients with concomitant coronary disease and internal carotid artery (ICA) stenoses.

Methods. In a single-center prospective study included 391 patients with hemodynamically significant coronary artery and internal carotid artery stenoses. All patients were divided into four groups depending on the revascularization strategy: 1) staged surgery – coronary bypass grafting (CABG) followed carotid endarterectomy (CE) (CABG – CE, n=151, 38.6 %); 2) simultaneous surgery CABG and CE (CABG + CE, n=141, 36 %); 3) hybrid revascularization – percutaneous coronary intervention (PCI) and CE (PCI – CE, n=28, 7.2 %); 4) staged surgery – CE followed CABG (CE – CABG, n=71, 18.2 %).

Results. The average age of the patients was 63,4±6,9 (36–83) years. The average EuroScore II in the general study sample – 4,5±2,4 %, while the severity of coronary atherosclerosis on a SYNTAX Score – 22,5±9,4 points. The majority of patients had multiple coronary lesions (n=361, 92.3 %). Every fourth patient had a significant stenosis of the left main coronary artery (n=92, 23.5 %). Bilateral ICA stenosis diagnosed in 60.1 % of patients; 28.1 % of patients had a history of stroke or TIA. Almost one in three patients (29.7 %) had diabetes. Mortality rates in the overall study sample was 2 % (n=8), the majority of cases were reported in CE – CABG group. Perioperative myocardial infarction was recorded in CABG – CE (n=2, 1.3 %) and CABG + CE (n=2, 1.4 %) group, while the other two groups missing this complication (p>0.05). The least favorable for stroke / TIA rate was CE – CABG group, while patients of CABG – CE group had minimal level of this complications. CABG + CE and PCI – CE groups took an intermediate position. The maximum amount of bleeding that required re- mediastinotomy noted in CABG – CE group (n=10, 7.1 %).

Conclusion. Patients with concomitant coronary disease and ICA stenoses have high clinical and instrumental concentration of negative factors, associated with a poor prognosis and require the implementation of various surgical revascularization strategies. Maximum severity of complications was recorded in patients with CE – CABG and CABG + CE revascularization strategy. Despite this, the results of simultaneous surgery are very promising.

Key words: multifocal atherosclerosis, coronary artery bypass grafting, carotid endarterectomy, simultaneous surgery, staged surgery, hospital outcomes of different surgical revascularization strategies.

Введение

Атеросклероз является одной из ведущих причин смерти населения во всем мире [1]. Чаще всего сочетанность поражений охватывает коронарное русло, проявляясь ишемической болезнью сердца (ИБС), и цереброваскулярные артерии, вызывая ишемическую болезнь мозга. По данным зарубежных авторов [2], лишь в 14 % случаев у больных с поражением каротидных артерий не обнаруживаются поражения коронарных артерий, в 40 % случаев выявляется стеноз одной венечной артерии, в 46 % – двух и более. Поэтому вопрос выбора тактики хирургического лечения данной группы пациентов остается актуальным.

Нужно отметить, что к основным факторам риска инсульта у пациентов, подвергающихся коронарному шунтированию (КШ), относят следующие: возраст, меньшую площадь поверхности тела, экстренность операции, инсульт в анамнезе, фибрилляцию предсердий до операции, искусственное кровообращение, холодовую кардиоплегию, стенозы периферических и сонных артерий, предшествующие операции на сердце, тяжелую сопутствующую патологию, дисфункцию левого желудочка. Согласно результатам современных исследований, возникновение инсульта в общей выборке пациентов после КШ в 30-дневном периоде составляет 1,8 %, на протяжении пяти лет – 3,7 %, причем только в 50 % случаев причиной острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) явился стеноз сонной артерии, что свидетельствует о непростом генезе данного осложнения [3, 4].

Выделяют следующие превентивные меры по снижению риска инсульта при КШ: одновремен-

ную хирургию каротидного и коронарного поражения, изменение тактики операции в связи с выявлением атеросклероза и кальциноза аорты, периоперационную терапию (статины и бета-блокаторы), однако их доказательный уровень неоднозначен и требует выполнения дальнейших исследований [3].

В настоящее время отсутствуют данные, касающиеся каких-либо масштабных рандомизированных исследований для определения тактики хирургического вмешательства при сочетанном поражении каротидного и коронарного бассейнов. В различных медицинских центрах она строится на основании рекомендаций, носящих общий характер, и собственного опыта. Следует отметить некоторую неопределенность по ряду вопросов в Российских и Европейских рекомендациях по хирургической тактике лечения пациентов с сочетанным поражением коронарных и сонных артерий. Пациентам с сочетанным поражением коронарного и каротидного бассейнов следует выполнять каротидную эндартерэктомию (КЭЭ) с последующей прямой реваскуляризацией миокарда, либо наоборот [5, 6]. В этой ситуации вмешательство на одном сосудистом бассейне может привести к нарушениям в другом, что приведет к развитию неблагоприятных ишемических кардиоваскулярных событий [7, 8]. При этом, как правило, первым этапом хирургическое вмешательство осуществляется на сосудистом бассейне, имеющем наиболее выраженное атеросклеротическое поражение и клиническую симптоматику. Однако далеко не всегда становится возможным определить сосудистый бассейн, с которого следует начинать хирургическое лечение.

Сочетанная хирургия коронарного русла и сонных артерий, наряду с другими реконструктивными стратегиями, может быть опцией лечения пациентов, однако ее преимущества и недостатки пока не были в достаточной степени изучены [3]. В литературе имеются упоминания о том, что сочетанная хирургия сонных и коронарных артерий может иметь как преимущества, так и сопровождаться увеличением риска неблагоприятных ишемических кардиоваскулярных событий в раннем послеоперационном периоде по сравнению с поэтапным подходом [3, 9–11].

Выбор наиболее подходящей тактики реваскуляризации у пациентов с сочетанным поражением коронарных и сонных артерий остается предметом дискуссии. Целью настоящего исследования явился анализ госпитальных результатов хирургических стратегий у пациентов с гемодинамически значимым коронарным атеросклерозом и поражением брахиоцефальных артерий.

Материалы и методы

С 2011 года по декабрь 2015 года в НИИ КПССЗ выполнено 3 300 операций КШ. В данное исследование включен 391 пациент с сочетанным атеросклеротическим поражением коронарного русла и внутренних сонных артерий (ВСА). Критерии включения в исследование:

1. Показания к выполнению КЭЭ: одностороннее или двухстороннее поражение ВСА (стеноз ВСА $>60\%$ у симптоматичных пациентов, или $\geq 70\%$ при асимптомном течении заболевания, и/или наличие признаков уязвимой атеросклеротической бляшки по данным ангиографии).

2. Показания для выполнения операции КШ: наличие стенозов крупных эпикардальных венечных артерий $\geq 70\%$ при многососудистом поражении коронарного русла, либо значимое ($\geq 50\%$) поражение ствола левой коронарной артерии, и/или значимое ($\geq 70\%$) поражение передней межжелудочковой артерии с невозможностью или нецелесообразностью рентгеноэндовазальной коррекции.

Каждая из групп пациентов оценивалась с использованием двух прогностических шкал: EuroScore II (выраженность сопутствующей патологии, тяжесть клинического статуса и риск хирургических осложнений) и SYNTAX (выраженность коронарного атеросклероза), рассчитанных с использованием соответствующих интерактивных калькуляторов (<http://www.euroscore.org/calc>, <http://www.rnoik.ru/files/syntax>). Выбор стратегии хирургического лечения осуществлялся мультидисциплинарной командой на основе ком-

плекса клинико-инструментальных данных, выраженности коронарного атеросклероза по шкале SYNTAX, риска хирургического вмешательства по шкале EuroScore II, существующих рекомендаций и внутренних протоколов. В состав команды входили сердечно-сосудистый хирург, специалист по рентгеноэндовазальному лечению, кардиолог и невролог.

Все больные были разделены на четыре группы в зависимости от реализованной стратегии реваскуляризации. Группа 1 – поэтапная хирургия в объеме КШ с последующей КЭЭ (гр. КШ – КЭЭ, $n=151$, $38,6\%$). Данная тактика выполнялась при преобладании кардиальных симптомов, вызванных коронарным атеросклерозом и малосимптомными, некритическими (по степени стеноза) поражениями брахиоцефальных артерий (БЦА). Группа 2 – сочетанная операция КШ и КЭЭ (гр. КШ + КЭЭ, $n=141$, 36%) выполнялась в случае максимальной концентрации неблагоприятных клинико-инструментальных факторов и крайне высокого риска неблагоприятных ишемических событий как со стороны коронарных артерий, так и в бассейне ВСА. Группа 3 – гибридная реваскуляризация в объеме чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) и КЭЭ ($n=28$, $7,2\%$) – тактика выполнялась при тех же показаниях, что и во второй группе, но в данной ситуации имелось одно- или двухсосудистое поражение коронарных артерий с анатомическими предпосылками для успешной стентировочной процедуры, что минимизировало объем открытого хирургического вмешательства и риски, с ним связанные. Группа 4 – поэтапная хирургия в объеме КЭЭ с последующей операцией КШ ($n=71$, $18,2\%$) выполнялась при значительном преобладании неврологических симптомов над кардиальными и наличии критических стенозов БЦА.

В случае многососудистого поражения коронарного русла и/или поражения ствола левой коронарной артерии (СтЛКА) со значением SYNTAX >23 баллов по результатам коронарографии, а также при наличии крайне сложных для ЧКВ стенозов, как правило, выполнялось КШ в условиях искусственного кровообращения. В ситуации же с одно- или двухсосудистым поражением венечных артерий производилось ЧКВ или КШ на работающем сердце.

При определении показаний к КЭЭ и двустороннем поражении ВСА учитывали стабильность и структуру бляшки, площадь и выраженность стеноза по данным инструментальных методов (дуплексное сканирование и мультиспиральная компьютерная томография). Выбор методики КЭЭ

(эверсионная или классическая) осуществлялся с учетом следующих факторов: извитости ВСА, ее диаметра, длины, структуры и протяженности атеросклеротической бляшки. В большинстве случаев (78,4 %) была проведена классическая КЭЭ, у оставшихся пациентов применялись такие техники, как: эверсионная КЭЭ, протезирование/шунтирование, подключично-сонное шунтирование, бикаротидное протезирование с двусторонней эндартерэктомией из каротидной бифуркации, стентирование ВСА и левой подключичной артерии при стил-синдроме.

В случаях поэтапной хирургической реваскуляризации (КШ – КЭЭ или КЭЭ – КШ) второй хирургический этап в большинстве случаев был реализован в период от 3 до 12 месяцев. При сочетанной хирургической операции (КШ + КЭЭ) первым этапом выполнялась КЭЭ, затем КШ. Гибридная стратегия реваскуляризации (ЧКВ + КЭЭ) подразумевала выполнение ЧКВ со стентированием коронарных артерий и КЭЭ в течение одного дня, при этом исходно пациенты получали ацетилсалициловую кислоту, а нагрузочная доза клопидогреля 600 мг назначалась пациентам в течение шести часов после КЭЭ.

Все пациенты, включенные в исследование, имели мультифокальный атеросклероз (МФА), под которым понималось клинически значимое поражение двух и более сосудистых артериальных бассейнов (коронарные артерии, ВСА, артерии нижних конечностей).

Конечными точками исследования стали такие неблагоприятные кардиоваскулярные события, как смерть, инфаркт миокарда (ИМ), острое нарушение мозгового кровообращения/транзиторная ишемическая атака (ОНМК/ТИА), повторная незапланированная реваскуляризация, клинически значимое кровотечение по шкале BARC (Bleeding Academic Research Consortium). В группах КШ + КЭЭ и ЧКВ + КЭЭ неблагоприятные кардиоваскулярные события регистрировали на протяжении госпитального периода, тогда как при поэтапной хирургии (КШ – КЭЭ и КЭЭ – КШ) учет осложнений производили начиная с первичного госпитального периода, заканчивая госпитальным периодом при последующем хирургическом этапе.

Сравнение количественных признаков в группах проводили с помощью критерия Краскела – Уоллиса и Манна – Уитни. При оценке качественных признаков использовали критерий χ^2 Пирсона с поправкой Йетса. Результаты исследований обработаны при помощи пакета прикладных программ Statistica for Windows 6.0 (StatSoft Inc., США).

Результаты

В общую группу входил 391 пациент с сочетанным поражением коронарного русла и ВСА, средний возраст – $63,4 \pm 6,9$ (36–83) года. Исследуемая выборка характеризовалась преобладанием пациентов мужского пола ($n=296$, 75,7 %). У четверти больных ($n=101$, 25,9 %) имелась стенокардия III–IV функционального класса (ФК). Постинфарктная аневризма левого желудочка (ЛЖ) у таких пациентов наблюдалась в 3,3 % ($n=13$) случаев. Дополнительные факторы риска в виде сахарного диабета определялись у 29,7 % ($n=116$) больных, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – у 2,6 % ($n=10$), хроническая почечная недостаточность (ХПН) – у 4,6 % ($n=18$). Признаки МФА с поражением коронарных и ВСА были выявлены у всех пациентов, при этом 18,4 % ($n=72$) пациентов имели поражение трех артериальных бассейнов. Более половины пациентов ($n=235$, 60,1 %) демонстрировали двустороннее поражение внутренних сонных артерий (ВСА), почти у трети ($n=110$, 28,1 %) были ОНМК/ТИА в прошлом (табл. 1).

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика общей группы пациентов с сочетанным поражением коронарного русла и сонных артерий ($n=391$)

Показатель	n	%
Возраст, лет	$63,4 \pm 6,9$	
Мужской пол	296	75,7
Безболевая ишемия миокарда	69	17,6
Стенокардия напряжения I–II ФК	221	56,5
Стенокардия напряжения III–IV ФК	101	25,9
Постинфарктный кардиосклероз	222	56,8
Сахарный диабет	116	29,7
Артериальная гипертензия	391	100
Хроническая обструктивная болезнь легких	10	2,6
Хроническая почечная недостаточность	18	4,6
Мультифокальный атеросклероз с поражением трех артериальных бассейнов	72	18,4
Фракция выброса левого желудочка		$58,3 \pm 9,1$
Постинфарктная аневризма левого желудочка	13	3,3
ЧКВ в прошлом	49	12,5
ОНМК/ТИА в прошлом	110	28,1
Двусторонние стенозы ВСА	235	60,1

Примечание. ФК – функциональный класс; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ТИА – транзиторная ишемическая атака; ВСА – внутренняя сонная артерия.

Многососудистое поражение коронарного русла наблюдалось у абсолютного большинства пациентов ($n=361$, 92,3 %). При этом в группах, где выполнялась операция КШ, встречаемость многососудистого поражения колебалась от 88,7 до 97,9 %, тогда как в группе ЧКВ + КЭЭ была существенно ниже – 67,9 %. Каждый четвертый пациент общей выборки имел значимый стеноз СтЛКА ($n=91$, 23,5 %). Средний показатель хирургического риска по шкале EuroScore II в исследуемой выборке составил $4,5 \pm 2,4$ %, тогда как выраженность коронарного атеросклероза по шкале SYNTAX – $22,5 \pm 9,4$ балла (табл. 2).

Таблица 2

Ангиографическая и периперационная характеристика пациентов, стратегии хирургического лечения

Показатель	n	%
<i>Хирургическая стратегия</i>		
Поэтапное лечение: КШ – КЭЭ	151	38,6
Сочетанная операция: КШ + КЭЭ	141	36
Гибридная реваскуляризация: ЧКВ + КЭЭ	28	7,2
Поэтапное лечение: КЭЭ – КШ	71	18,2
<i>Ангиографическая характеристика КА</i>		
Однососудистое поражение КА	30	7,7
Многососудистое поражение КА	361	92,3
Изолированное поражение СтЛКА	4	1
СтЛКА + 1 КА	11	2,8
СтЛКА + 2 КА	20	5,1
СтЛКА + 3 КА	57	14,6
SYNTAX	$22,5 \pm 9,4$ (5–50)	
<i>Периперационная характеристика (КШ)</i>		
EuroScore II	$5 \pm 1,9$ (1–10)	$4,5 \pm 2,4$ (1,3–15,5)
КШ в условиях ИК	348	95,9
КШ на работающем сердце	15	4,1
Время ИК, мин	$89 \pm 32,1$	
Время пережатия аорты, мин	$58,2 \pm 23,4$	
Количество шунтов	$2,5 \pm 0,8$ (1–5)	
Количество кардиоплегий	$2,7 \pm 1,0$ (1–6)	
Минимальная температура охлаждения, °С	$35,3 \pm 0,6$ (33–36,6)	

Примечание. КШ – коронарное шунтирование; КЭЭ – каротидная эндартерэктомия; КА – коронарная артерия; СтЛКА – ствол левой коронарной артерии; ИК – искусственное кровообращение.

Показатель госпитальной летальности в общей исследуемой выборке составил 2 % ($n=8$). Среди госпитальных осложнений на первом месте сто-

яли нефатальные нарушения ритма и проводимости ($n=39$, 10 %), далее – ОНМК/ТИА ($n=13$, 3,3 %), затем – кровотечения, связанные с КШ, потребовавшие ремедиастинотомии ($n=11$, 2,8 %) (табл. 3).

Таблица 3

Неблагоприятные события в госпитальном периоде наблюдения или между этапами при поэтапной реваскуляризации

Показатель	n	%
Смерть	8	2
Инфаркт миокарда	4	1
ОНМК/ТИА	13	3,3
Кровотечения, связанные с КШ и потребовавшие ремедиастинотомии*	11	2,8
Острая гематома, связанная с КЭЭ, потребовавшая ревизии	4	1
Нефатальные нарушения ритма и проводимости	39	10

* Для пациентов, перенесших КШ ($n=351$).

Исследуемые группы пациентов были сопоставимы по наличию стенокардии напряжения I–II ФК, постинфарктного кардиосклероза (ПИКС), сахарного диабета, ХПН, а также по двусторонним поражениям ВСА и ЧКВ в прошлом. При этом в группе ЧКВ + КЭЭ ОНМК/ТИА из анамнеза были зафиксированы в 57,1 % случаев ($n=16$), что превышает показатели в других группах. Значимых межгрупповых различий по средним значениям EuroScore II получено не было, тем не менее очевидно, что группы КШ – КЭЭ и КШ + КЭЭ характеризовались наибольшими значениями показателя EuroScore II, что объясняется выраженным многососудистым поражением коронарного русла и исходно тяжелым клиническим статусом пациентов с высоким риском как коронарных, так и неврологических ишемических осложнений (табл. 4).

Следует отметить, что, несмотря на отсутствие значимых межгрупповых различий по значительному количеству исходных клинических и ангиографических характеристик, группа КШ + КЭЭ характеризовалась наиболее высокими значениями показателей SYNTAX и EuroScore II, максимальным количеством пациентов с многососудистым поражением и стенозами СтЛКА и высоким ФК стенокардии (III–IV ФК) (табл. 4, 5).

На основании ангиографической характеристики пациентов группы ЧКВ + КЭЭ было отмечено наименьшее значение выраженности коронарного атеросклероза по шкале SYNTAX ($11 \pm 5,4$) в сравнении с другими группами, что и объясняет выбор гибридной стратегии реваскуляризации с применением ЧКВ для данных пациентов (табл. 5).

Таблица 4

Сравнительная клинико-демографическая характеристика групп пациентов

Показатель	КШ – КЭЭ (n=151) (1)		КШ + КЭЭ (n=141) (2)		ЧКВ + КЭЭ (n=28) (3)		КЭЭ – КШ (n=71) (4)		p*
	n	%	n	%	n	%	n	%	
<i>Клинико-демографические показатели</i>									
Возраст	64,6±6,5		62,6±7,1		65,8±7,5		61,6±6,5		1-2 – 0,04 1-4 – 0,002
Мужской пол	113	74,8	107	75,9	16	57,1	60	84,5	3-4 – 0,008
Безболевая ишемия миокарда	60	39,7	1	0,7	7	25	1	1,4	1-2 – 0,0001 1-4 – 0,0001 2-3 – 0,0001
СН 1–2 ФК	88	58,3	65	46,1	21	75	47	66,2	2-3 – 0,01 2-4 – 0,009
СН 3–4 ФК	3	2	75	53,2	0	0	24	31,8	1-2 – 0,0001 1-4 – 0,0001 2-3 – 0,0001
ПИКС	87	57,6	83	58,9	9	32,1	43	60,5	1-3 – 0,02 2-3 – 0,02
СД	29	19,2	46	32,6	12	42,8	29	40,8	1-2 – 0,007 1-3 – 0,008 1-4 – 0,0001
АГ	151	100	141	100	28	100	71	100	—
ХОБЛ	3	2	6	4,2	0	0	1	1,4	—
ХПН	2	1,3	9	6,4	1	3,6	6	8,4	1-2 – 0,03 1-4 – 0,01
МФА с поражением трех артериальных бассейнов	24	15,9	27	19,1	0	0	21	29,6	1-4 – 0,01 2-3 – 0,03
ФВ ЛЖ		55,5±9,5		59,6±8,5		61,8±5,3		59,4±9,4	—
Аневризма левого желудочка	4	2,6	4	2,8	0	0	5	7	—
EuroScore II		4,7±2,3		5±2,5		3,5±2,1		3,5±2,2	1-3 – 0,003 1-4 – 0,000008 2-3 – 0,0008 2-4 – 0,000001
<i>Анамнестические показатели</i>									
ЧКВ в прошлом	26	17,2	10	7,1	5	17,8	8	11,3	1-2 – 0,01
ОНМК/ТИА в прошлом	39	25,8	36	25,5	16	57,1	19	26,7	1-3 – 0,02 2-3 – 0,002
Двухсторонние стенозы ВСА	115	76,1	98	69,5	21	75	1	1,4	1-4 – 0,0001 2-4 – 0,0001

* Статистически значимые межгрупповые различия.

Говоря о периоперационной характеристике пациентов, которым выполнялось КШ (КШ – КЭЭ, КШ + КЭЭ, КЭЭ – КШ), группы были сопоставимы между собой по времени искусственного кровообращения и пережатия аорты, количеству шунтов и кардиоплегий, минимальной температуре охлаждения (табл. 5).

В группе КЭЭ – КШ госпитальная летальность была наиболее высокой – 5,6 % (n=4), при этом все случаи смерти в результате ИМ произошли

после второго этапа – КШ. Все четыре ИМ в данной группе носили фатальный характер. Данная группа в сравнении с другими характеризовалась высокой долей пациентов женского пола, частой встречаемостью сахарного диабета, хронической почечной недостаточности и МФА с поражением трех артериальных бассейнов, что объясняет факт наиболее высокой летальности (табл. 5, 6). В группе КШ – КЭЭ госпитальная летальность в результате ИМ составила 1,3 % (n=2), причем

Таблица 5

Ангиографическая и периоперационная характеристика пациентов

Показатель	КШ – КЭЭ (n=151) (1)		КШ + КЭЭ (n=141) (2)		ЧКВ + КЭЭ (n=28) (3)		КЭЭ – КШ (n=71) (4)		p*
	n	%	n	%	n	%	n	%	
<i>Ангиографическая характеристика</i>									
Однососудистое поражение КА	10	6,6	3	2,1	9	32,1	8	11,3	1-3 – 0,0001 2-3 – 0,0001 2-4 – 0,01
Многососудистое поражение КА	141	93,4	138	97,9	19	67,9	63	88,7	1-3 – 0,0001 2-3 – 0,0001 2-4 – 0,01
Изолированное поражение СтЛКА	2	1,3	1	0,7	0	0	1	1,4	—
СтЛКА + 1 КА	3	2	6	4,2	0	0	2	2,8	—
СтЛКА + многососудистое	29	19,2	35	24,8	0	0	12	16,9	1-3 – 0,03 2-3 – 0,007
Всего пациентов с поражением СтЛКА	34	22,5	42	29,8	0	0	15	21,1	1-3 – 0,01 2-3 – 0,002
SYNTAX	22,7±9		24,5±8,6		11±5,4		22,8±9,8		1-2 – 0,05 1-3 – 0,0000001 2-3 – 0,0000001
<i>Периоперационная характеристика (КШ)</i>									
КШ в условиях ИК	141	93,4	124	87,9	—	—	64	90,1	—
КШ на работающем сердце	10	6,6	17	12,1	—	—	7	9,9	—
Время ИК, мин	87,1±30,9		94,8±28,8		—		92,6±25,5		—
Время пережатия аорты, мин	60,2±24		59,1±19,3		—		60,2±21,5		—
Количество шунтов	2,6±0,7		2,6±0,8		—		2,5±0,9		—
Количество кардиоплегий	2,6±1		2,9±0,9		—		2,8±1		1-2 – 0,05
Минимальная температура охлаждения, °C	35,3±0,6		35,2±0,6		—		35,3±0,5		—
Время между этапами, мес.	8,2±8,3 (1–28)		—		—		3,1±4,8 (1–36)		1-4 – 0,00002

Таблица 6

Неблагоприятные события в госпитальном периоде наблюдения или между этапами в зависимости от стратегии реваскуляризации

Показатель	КШ – КЭЭ (n=151) (1)		КШ + КЭЭ (n=141) (2)		ЧКВ + КЭЭ (n=28) (3)		КЭЭ – КШ (n=71) (4)		p*
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Смерть	2	1,3	2	1,4	0	0	4	5,6	—
Инфаркт миокарда	2	1,3	2	1,4	0	0	0	0	—
ОНМК/ТИА	1	0,7	6	4,2	1	3,6	5	7	1-2 – 0,04 1-4 – 0,006
Кровотечения, связанные с КШ и потребовавшие ремедиастинотомии	0	0	10	7,1	—	—	1	1,4	1-2 – 0,04
Острая гематома, связанная с КЭЭ, потребовавшая ревизии	3	2	0	0	1	3,6	0	0	—
Нефатальные нарушения ритма и проводимости	3	2	29	20,6	0	0-	7	9,9	1-2 – 0,006 1-4 – 0,008

оба случая были зафиксированы после проведения первого этапа – КШ. В группе ЧКВ + КЭЭ случаев смерти не было (табл. 6). Таким образом, все случаи смерти в исследуемой выборке пациентов произошли вследствие периоперационного ИМ, ассоциированного с операцией КШ, но не в группе КШ + КЭЭ.

Наименее благоприятной по частоте ОНМК/ТИА была группа КЭЭ – КШ ($n=5,7\%$), тогда как в группе КШ – КЭЭ данное осложнение отмечено на минимальном уровне ($p=0,006$), при этом группы КШ + КЭЭ и ЧКВ – КЭЭ заняли промежуточное положение – $4,2$ и $3,6\%$ соответственно (табл. 6).

Максимальное количество кровотечений, потребовавших ремедиастинотомии, отмечено в группе КШ + КЭЭ ($n=10, 7,1\%$), в то время как в группе КШ – КЭЭ данное осложнение не наблюдалось ($p=0,04$) (табл. 6). Острые гематомы, связанные с КЭЭ и потребовавшие ревизии, зарегистрированы в группах КШ – КЭЭ и ЧКВ + КЭЭ – 2 и $3,6\%$ соответственно ($p>0,05$), в то время как в группе КШ + КЭЭ гематом не было (табл. 6).

Обсуждение

На сегодняшний день с учетом противоречивости доказательной базы не представляется возможным окончательно обосновать выбор конкретной стратегии хирургического лечения сочетанных поражений коронарных и брахиоцефальных артерий [3]. Ряд исследований подчеркивают преимущества симультанных вмешательств, тогда как другие говорят об их недостатках в сравнении со стратегией поэтапной реваскуляризации [3, 9, 12].

До сих пор не существует убедительных данных рандомизированных исследований по этой проблеме, и выбор тактики лечения пациентов с сочетанным поражением коронарных и ВСА осуществляется мультидисциплинарной командой посредством алгоритмов, принятых в конкретной клинике, и общих международных рекомендаций. Действительно, международные рекомендации по реваскуляризации говорят о необходимости создания междисциплинарной команды для принятия тактических решений. В ее задачи входят: оценка клинического статуса пациента и сопутствующих заболеваний, выявление ведущей патологии, определение анатомии коронарных и церебральных артерий, анализ технической возможности применения арсенала хирургических способов лечения (открытая, эндоваскулярная, гибридная), стратификация риска, его минимизация, определение стратегии хирургии, ее сочетанность\последовательность, сроки [3].

Результаты ряда исследований свидетельствуют о том, что около половины всех случаев ОНМК после КШ являются следствием суправентрикулярных нарушений ритма сердца, низкого сердечного выброса или послеоперационной гиперкоагуляции. При этом оставшаяся половина ОНМК после операции приходится на пациентов без значимых поражений сонных артерий [13]. Эти данные демонстрируют сложность и многофакторность проблемы снижения риска периоперационного инсульта у пациентов, подвергающихся операции КШ, и актуальность исследований, направленных на поиск оптимальных стратегий хирургического лечения пациентов с МФА.

Существует ряд важнейших факторов, способных минимизировать риск периоперационного инсульта. К ним относятся такие, как проведение операций КШ на работающем сердце, выбор тепловой кардиopleгии, тщательный интраоперационный контроль гемодинамики, дифференцированное применение одномоментной хирургии коронарного и прецеребрального сосудистых бассейнов и гибридной хирургии [3].

Анализ исходной клинико-демографической и ангиографической характеристики пациентов общей выборки в данном исследовании говорит о высоком риске как неблагоприятного прогноза в отсутствие реваскуляризации пораженных сосудистых бассейнов, так и хирургического лечения, что обусловлено сочетанием комплекса факторов неблагоприятного прогноза и выраженностью сопутствующей патологии, что предъявляет особые требования к выбору оптимальной стратегии реваскуляризации.

Согласно данным литературы, важным недостатком поэтапного хирургического лечения могут являться осложнения со стороны неоперируемого артериального бассейна [3, 9, 10, 12]. Важной находкой проведенного исследования явился факт того, что поэтапный подход к реваскуляризации коронарного русла и церебрального бассейна не приводил к увеличению риска ИМ и ОНМК, несмотря на значительный временной интервал между этапами (в среднем от 3 до 8 месяцев). Максимальное количество ОНМК, связанных с операцией КЭЭ, наблюдалось в группе пациентов, подвергающихся поэтапной реваскуляризации в объеме КЭЭ – КШ, что было связано с наличием у данных пациентов критических поражений ВСА, кист головного мозга как следствия перенесенных ОНМК, что ассоциировано с синдромом гиперперфузии головного мозга после проведения КЭЭ. В остальных же группах пациентов стенозы БЦА были несимптомными и некритическими. Все слу-

чаи ИМ в исследуемой выборке пациентов стали фатальными и произошли во время первого этапа госпитализации, связанного с операцией КШ. Единственной группой пациентов, свободных от данного осложнения, стали больные, которым была реализована гибридная стратегия лечения (ЧКВ + КЭЭ), что было связано со значительно менее тяжелым поражением коронарного русла.

Сочетанная одномоментная хирургия брахиоцефальных и коронарных артерий имеет ряд особенностей, в частности, она может ассоциироваться с риском развития, как инсульта, так и ИМ, что отмечено в международных рекомендациях в связи с критическими поражениями обоих сосудистых бассейнов [3]. Еще одним потенциальным недостатком симультанной тактики лечения является наибольший процент кровотечений в раннем послеоперационном периоде, что нашло подтверждение в проведенном исследовании. Данный факт связан с интраоперационным внутривенным введением нефракционированного гепарина на каждом из этапов оперативного вмешательства, что в суммарном воздействии значительно повышало показатель активированного времени свертывания в отличие от групп с поэтапной тактикой хирургического лечения [14–17]. Это затрудняло периоперационный гемостаз, тогда как при двухэтапных коррекциях – КШ – КЭЭ те же дозы гепарина вводились на разных этапах лечения и суммарное их действие на свертываемость крови было значительно ниже, чем в группе КШ + КЭЭ, ЧКВ + КЭЭ. Помимо этого, после окончания оперативного вмешательства пациентам группы гибридных вмешательств (ЧКВ + КЭЭ), согласно протоколам лечения больных, перенесших ЧКВ, вводилась нагрузочная доза клопидогреля с целью профилактики тромбоза стента, что также приводит к образованию острых послеоперационных гематом, требующих ревизии раны.

Заключение

Проблема выбора оптимальной хирургической тактики лечения пациентов с сочетанным атеросклеротическим поражением коронарного русла и сонных артерий обладает высокой актуальностью и практической значимостью. Современные рекомендации не содержат достаточной доказательной базы, позволяющей выбрать оптимальную стратегию хирургического лечения для данных пациентов.

Результаты представленного исследования демонстрируют исходно тяжелый клинко-ангиографический статус пациентов, имеющих гемодинамически значимое поражение коронарного

русла и ВСА, высокую концентрацию неблагоприятных клинко-инструментальных факторов, ассоциированных с неблагоприятным прогнозом, что требует реализации различных хирургических стратегий реваскуляризации. Отсутствие значимого возрастания риска неблагоприятных кардиоваскулярных событий при выполнении сочетанных операций КШ и КЭЭ при тяжелом МФА, максимальное количество пациентов с многососудистым поражением и стенозами и высоким классом стенокардии, фактор психологической нагрузки на пациента (нужно оперироваться один раз, а не два) делают данную стратегию лечения привлекательной для значительного количества пациентов.

Тем не менее требуется выполнение комплекса многоцентровых рандомизированных исследований, направленных на изучение роли сочетанной хирургии коронарного и каротидного бассейнов и поиск алгоритмов выбора оптимальной стратегии реваскуляризации в данной группе пациентов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Чазова И. Е., Ощепкова Е. В. Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями: проблемы и пути их решения на современном этапе. Вестник Росздравнадзора. 2015; 5: 7–10.
2. Chazova I. E., Oshchepkova E. V. Fight with cardiovascular disease: problems and ways to solve them at the present stage. Bulletin Roszdravnadzor. 2015; 5: 7–10. [In Russ.].
3. Windecker S., Kolh P., Alfonso F. et al. Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur. Heart. J. 2014; 35: 2541–2619.
4. 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. J. Am Coll Cardiol. 2004; 5: 213–310.
5. Santos A. et al. Results of staged carotid endarterectomy and coronary artery bypass graft in patients with severe carotid and coronary disease. Annals of Vascular Surgery. 2012; 26 (1): 102–106.
6. Чернявский А. М., Караськов А. М., Мироненко С. П. и др. Хирургическое лечение мультифокального атеросклероза. Бюллетень СО РАМН. 2006; 2: 126–131.
7. Chernyavsky A. M., Karaskov A. M., Mironenko S. P. et al. Surgical correction of multifocal atherosclerosis. Bulletin SB RAMS. 2006; 2: 126–131. [In Russ.].
8. Salasidis G. S., Latter D. A., Stenmetz O. K. et al. Carotid artery duplex scanning in preoperative assessment for coronary artery revascularization. J. Vasc. Surg. 1995; 21: 154–161.
9. Venkatachalam S. et al. Contemporary management of contaminant carotid and coronary artery disease. Heart. 2011; 97 (3): 175–180.
10. Бендов Д. В., Наймушин А. В., Баканов А. Ю. и др. Одномоментная каротидная эндартерэктомия и коронар-

ное шунтирование у пациентов с двусторонним поражением сонных артерий. Артериальная гипертензия. 2009; 4: 502–506.

Bendov D. V., Naimushin A. V., Bakanov A. Yu. et al. Simultaneous carotid endarterectomy and coronary artery bypass grafting in patients with bilateral carotid arteries. Arterial hypertension. 2009; 4: 502–506. [In Russ.].

9. *Ricotta J. J., Wall L. P., Blackstone E.* The influence of concurrent carotid endarterectomy on coronary bypass: a case-controlled study. J. Vasc. Surg. 2005; 41: 397–401.

10. *Naylor A. R.* Does the risk of post-CABG stroke merit staged or synchronous reconstruction in patients with symptomatic or asymptomatic carotid disease? J. of Cardiovasc. Surg. 2009; 50 (1): 71–81.

11. *Naylor A. R., Cuffe R. L., Rothwell P. M., Bell P. R.* A systematic review of outcomes following staged and synchronous ca-review of outcomes following staged and syn-

chronous carotid endarterectomy and coronary artery bypass. Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg. 2003; 25: 380–389.

12. *Venkatachalam S.* et al. Contemporary management of contaminant carotid and coronary artery disease. Heart. 2011; 97 (3): 175–180.

13. *Ogutu P., Werner R.* Should patients with asymptomatic significant carotid stenosis undergo simultaneous carotid and cardiac surgery? Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg. 2014; 18: 511–518.

14. *Song Y., Kwak Y. L.* Respirophasic carotid artery peak velocity variation as a predictor of fluid responsiveness in mechanically ventilated patients with coronary artery disease. Br. J. Anaesth. 2014; 113: 61–66.

15. *Boulanger M., Camelière L.* Periprocedural Myocardial Infarction After Carotid Endarterectomy and Stenting: Systematic Review and Meta-Analysis. Stroke. 2015; 46: 2843–2848.

Статья поступила 06.08.2016

Для корреспонденции:

Тарасов Роман Сергеевич

Адрес: 650002, Кемерово,
Сосновый бульвар, 6

Тел.: 8 (3842) 64-18-06

E-mail: tarars@kemcardio.ru

For correspondence:

Tarasov Roman

Address: 6, Sosnoviy blvd., Kemerovo,
650002, Russian Federation

Tel.: +7 (3842) 64-18-06

E-mail: tarars@kemcardio.ru

УДК 616.131-008.331.1:616.12-007.2-053.1-089.844-053.4

СОВРЕМЕННЫЙ КОМПЛЕКСНЫЙ ПОДХОД К ХИРУРГИЧЕСКОМУ ЛЕЧЕНИЮ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ, АССОЦИИРОВАННОЙ С ВРОЖДЕННЫМИ ПОРОКАМИ СЕРДЦА

А. В. НОХРИН, А. В. КУЗЬМИН, М. В. КУЛАВСКАЯ, И. Н. СИЗОВА

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний». Кемерово, Россия

Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) является частым осложнением врожденных пороков сердца (ВПС) с лево-правым сбросом. Развитие этого осложнения связано с несвоевременной диагностикой и хирургической коррекцией врожденной патологии сердца. Длительное существование врожденного порока сердца с лево-правым шунтом приводит к стадийному гистологическому изменению сосудов легких и формированию комплекса Эйзенменгера, появлению «перекрестного» сброса крови. До недавнего времени хирургическое лечение таких пациентов считалось невозможным, а немногочисленные попытки радикальной коррекции сопровождались высокой госпитальной летальностью. Основными причинами госпитальной летальности являлись: острая правожелудочковая недостаточность, кризы легочной гипертензии и нарушения ритма сердца. Отдаленная выживаемость таких пациентов была невысокой и обуславливалась прогрессированием резидуальной легочной гипертензии. Оригинальная методика двойной заплаты с фенестрой применялась за рубежом, но не нашла широкого распространения в России. Кроме того, до сих пор не существует стандартизированного алгоритма выбора хирургической тактики у таких пациентов, отсутствуют единые подходы к предоперационной подготовке, не разработан общепринятый протокол анестезиологического пособия, до конца не изучена эффективность специфической терапии резидуальной легочной гипертензии. Отсутствие публикаций и опыта применения методики двойной заплаты с фенестрой в России при наличии популяции детей и подростков, нуждающихся в комбинированном, хирургическом и специфическом лечении легочной артериальной гипертензии, постулировало наше исследование.

Ключевые слова: легочная артериальная гипертензия, синдром Эйзенменгера, ДМЖП.

ADVANCED INTEGRATED APPROACH TO SURGICAL TREATMENT OF PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION ASSOCIATED WITH CONGENITAL HEART DISEASE

A. V. NOKHRIN, A. V. KUZMIN, M. V. KULAVSKAYA, I. N. SIZOVA

*Federal State Budgetary Scientific Institution Research Institute
for Complex Issues of Cardiovascular Diseases. Kemerovo, Russia*

Pulmonary arterial hypertension (PAH) is a common complication of congenital heart disease (CHD) occurring in left-to-right shunt. The progression of PAH is associated with delayed diagnosis and surgical treatment of congenital heart disease. An uncorrected left-to-right shunt in patients with CHD lead to histological changes of pulmonary vessels and reversal of the shunt may arise, with the development of Eisenmenger's syndrome. Until recently, the surgical treatment of patients thought to be impossible, and few attempts to perform radical correction were associated with high in-hospital mortality. The main causes of the in-hospital mortality included acute right ventricular failure, pulmonary hypertension crisis and cardiac arrhythmias. The long-term survival of these patients was low, directly associated with the progression of residual pulmonary hypertension. The novel technique of a fenestrated double patch has been widely used abroad, but very rarely in Russia. Moreover, there is no standardized algorithm for selecting surgical approach in these patients as well as common approaches to the preoperative management and anesthetic protocol. The efficiency of specific therapies for residual pulmonary hypertension is poorly understood. Lack of research and experience in applying the fenestrated double patch in Russia for a population of children and adolescents who require combined treatment (surgical and specific therapy for pulmonary arterial hypertension) proved our research to be pivotal.

Key words: pulmonary arterial hypertension, eisenmenger's syndrome, VSD.

Введение

Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) является частым осложнением врожденных пороков сердца (ВПС) с лево-правым сбросом. Развитие этого осложнения связано с несвоевременной диагностикой и хирургической коррекцией врожденной патологии сердца. Длительное существо-

вание врожденного порока сердца с лево-правым шунтом приводит к стадийному гистологическому изменению сосудов легких и формированию комплекса Эйзенменгера, появлению «перекрестного» сброса крови [1].

До недавнего времени хирургическое лечение таких пациентов считалось невозможным,

а немногочисленные попытки радикальной коррекции сопровождались высокой госпитальной летальностью [2, 14]. Основными причинами госпитальной летальности являлись: острая правожелудочковая недостаточность, кризы легочной гипертензии и нарушения ритма сердца. Отдаленная выживаемость таких пациентов была невысокой, и обусловлена она прогрессированием резидуальной легочной гипертензии. Неудовлетворительные результаты хирургического лечения пациентов сформировали негативное отношение к радикальной коррекции пациентов с комплексом Эйзенменгера у большинства кардиохирургов и кардиологов в Европе и США [15, 16].

В России, как и за рубежом, не существует стандартизированных подходов к хирургическому лечению «нерестриктивных» дефектов межжелудочковой перегородки (ДМЖП), осложненных высокой легочной гипертензией [3, 5, 9], хотя основные хирургические техники описаны и хорошо изучены. Стандартная методика закрытия ДМЖП заплатой из различных материалов – «Дакрона», «Гортекса», ксено- и аутоперикарда – хорошо изучена и описана еще в середине 1960-х годов. Как правило, специалисты ориентируются на показатели прямой тензиометрии в легочной артерии, исходных параметров легочной гипертензии и обратимости легочной гипертензии при проведении теста на вазореактивность. Но летальность после стандартных закрытий ДМЖП обусловлена возникновением легочных кризов и составляет 12–20 % [6, 7]. В ряде случаев применяют паллиативные вмешательства – операцию сужения легочной артерии (операцию Мюллера). В последующем при положительном тесте с лекарственными пробами у таких пациентов выполняют закрытие ДМЖП по стандартной методике [3, 4, 15].

Активно дискутируемый подход к изолированной пересадке легких и коррекции внутрисердечной гемодинамики не оправдал ожидания кардиологов и кардиоторакальных хирургов. Немногочисленный опыт показал неудовлетворительные результаты уже в первые несколько лет после операции. Пересадка органокомплекса сердце – легкие более привлекательна для пациента, что обусловлено стабильными результатами операций. Но к сожалению и эта методика не нашла широкого распространения. В первую очередь это обусловлено дефицитом доноров [5, 2, 14].

Оригинальная методика закрытия «нерестриктивных» дефектов межжелудочковой перегородки была предложена W. Novick в 1996 году. Этот метод формирования заплаты с клапаном был назван double – patch или «двойная заплата». Кон-

структивной особенностью изделия являются две заплаты из материала «Гортекс». Одна заплата имеет фенестру, диаметром равную половине диаметра аорты. Фенестру покрывает вторая заплата, служащая клапаном. Оригинальная заплата имеет один шов фиксации заплаты клапана. Данная методика была рекомендована пациентам с сосудистым сопротивлением больше 8 ед. Вуда и индексом Rp/Rs более 0,3 [12, 13]. В момент легочного криза, при повышении давления в правом желудочке (как следствие повышения давления в легочной артерии) клапан открывается, и происходит декомпрессия правого желудочка (ПЖ). Именно это профилаксирует остановку сердечной деятельности (рис. 1).

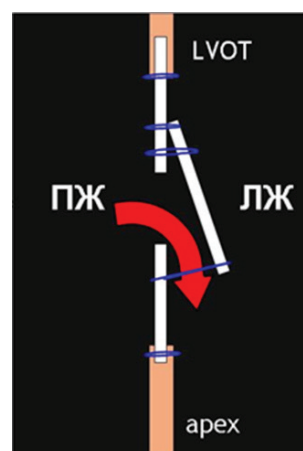


Рис. 1. Схема декомпрессии правого желудочка при возникновении легочного криза: заплата-клапан, покрывающая фенестру, открыта, поток крови из правого желудочка направлен в левый желудочек

Эта методика не получила широкого распространения в России. Хотя, на наш взгляд, полученные автором результаты позволили снизить госпитальную летальность до 6,4 % и улучшить выживаемость пациентов с высокой легочной гипертензией до 86 % в течение шести лет после операции.

Современные возможности фармакотерапии высокой легочной гипертензии в до- и послеоперационном периоде открывают перспективы хирургического лечения этой группы пациентов и дают надежду на хорошую выживаемость в отдаленном послеоперационном периоде [3, 7–9, 11, 12, 17].

До сих пор не существует стандартизированного алгоритма выбора хирургической тактики у таких пациентов, тем более отсутствуют единые подходы к предоперационной подготовке, не разработан общепринятый протокол анестезиологического пособия и до конца не изучена эффективность специфической терапии резидуальной легочной гипертензии [5–7].

Отсутствие публикаций и опыта применения методики двойной заплаты с фенестрой в России при наличии популяции детей и подростков, нуждающихся в комбинированном (хирургическом и специфическом лечении легочной артериальной гипертензии), постулировало наше исследование.

Цель исследования: оценить непосредственные и отдаленные результаты использования методики двойной заплаты с фенестрой для радикальной коррекции ВПС, ассоциированных с высокой легочной гипертензией.

Материалы и методы

С июня 2008 года по июнь 2016-го оперировано 19 пациентов в возрасте от 24 месяцев до 14 лет, средний возраст – 8,5±4,6 года. Для закрытия дефектов использовали методику двойной заплаты с фенестрой при следующих нозологиях ВПС: «нерестриктивный» ДМЖП – 9, ДМЖП + субаортальный стеноз + гипоплазия дуги аорты с ее перерывом (тип В) + ОАП – 1, двойное отхождение магистральных сосудов от правого желудочка (без стеноза легочной артерии) – 6, общий атрио-вентрикулярный канал – 2, дефект аортолегочной перегородки – 1 пациент.

Сатурация в покое ниже и равная 94 % и перекрестный сброс крови на уровне межжелудочковой перегородки или на уровне дефекта аортолегочной перегородки, выявленный по ЭХОКГ, являются основанием рассматривать пациента с позиции наличия синдрома Эйзенменгера и критериев его «операбельности». Помимо стандартного клинического обследования – ЭКГ, ЭХОКГ, рентгенологического обследования органов грудной клетки, всем больным выполнялась катетеризация сердца с тестом на вазореактивность сосудов малого круга кровообращения.

В настоящий момент в клинике принят алгоритм подходов к хирургическому лечению пациентов с ВПС, осложненных высокой ЛГ, в возрасте старше 1 года (рис. 2). Данные катетеризации сердца и теста на вазореактивность определяют дальнейшую тактику. При показателях общелегочного сосудистого сопротивления (ОЛСС) ниже 8 ед. Вуда и индекса Rp/Rs ниже 0,35 выполняется стандартная коррекция ВПС. При показателях выше общепринятых критериев «операбельности» и положительном тесте на вазореактивность, назначается силденафил в дозе 0,5–1 мг/кг четыре раза в сутки на две недели. По истечении этого

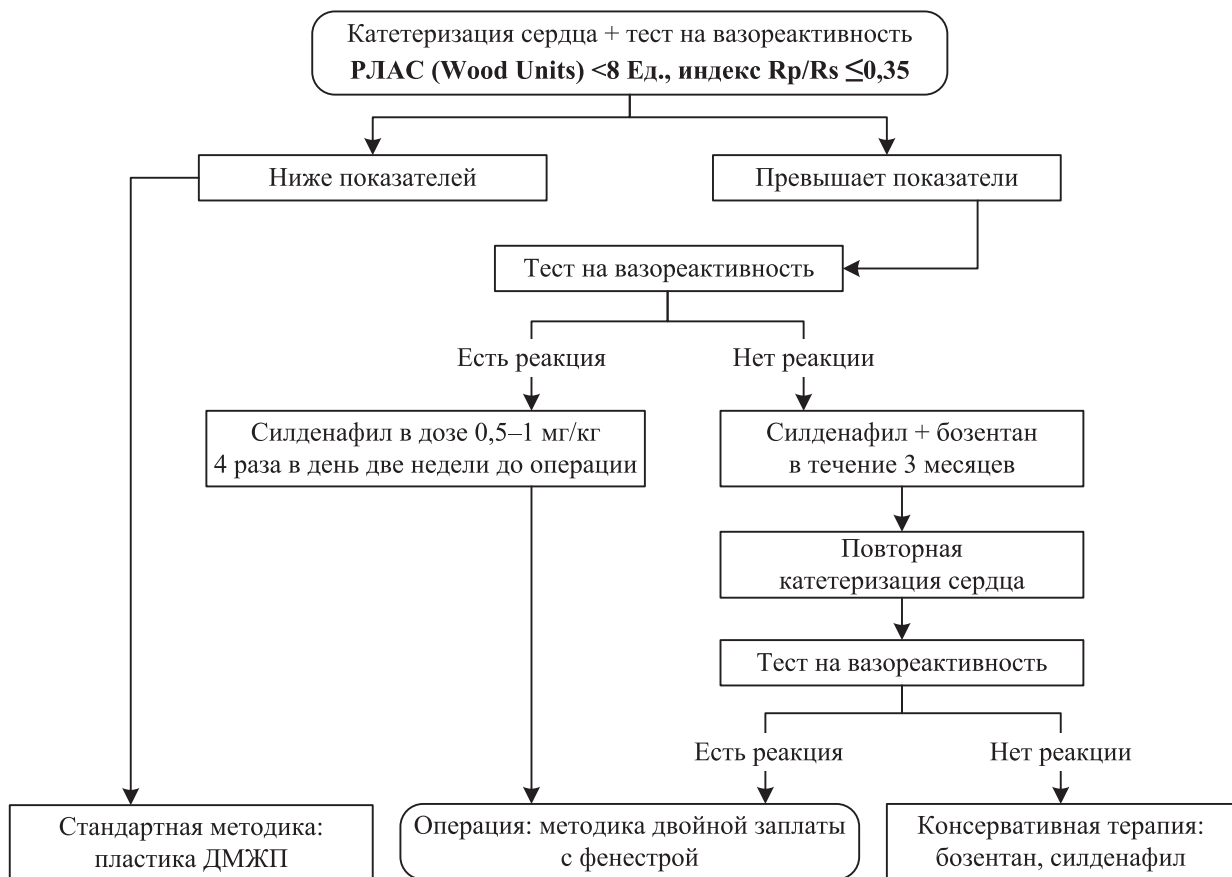


Рис. 2. Алгоритм хирургического лечения пациентов с ВПС, ассоциированных с высокой ЛАГ, в возрасте старше 1 года

срока выполняется операция по методике двойной заплаты с фенестрой. Если же тест на вазореактивность оказывается отрицательным, то назначается комбинированная терапия: силденафил (в дозе 0,5–1 мг/кг четыре раза в сутки) и бозентан (по схеме, рекомендованной производителем) на три месяца. При проведении повторной катетеризации сердца с тестом на вазореактивность вновь определяется показание к операции. При появлении реакции малого круга кровообращения выполняется операция по методике двойной заплаты с фенестрой, равной половине диаметра аорты. При отсутствии реакции малого круга кровообращения продолжается пожизненная специфическая терапия ЛАГ.

В зависимости от результатов, полученных при катетеризации сердца, пациенты были распределены на две группы. В первую группу включили девять пациентов, имеющих положительную реакцию на вазореактивность сосудов легких, они получали монотерапию ингибиторами фосфодиэстеразы 5-го типа две недели до операции. Средний возраст пациентов составил $5,4 \pm 1,5$ года. Из них – пять мальчиков и четыре девочки. Все пациенты исходно имели 3а гемодинамическую группу по классификации В. И. Бураковского [2].

Вторую группу составили десять пациентов. Они получали комбинированную терапию: силденафил (в дозе 2,5 мг/кг в сутки) и бозентан (по схеме, рекомендованной производителем препарата). Средний возраст детей был выше, чем в первой группе, и равнялся $11,3 \pm 2,7$ года. В эту группу вошли пять мальчиков и пять девочек. Все пациенты исходно имели 3б и 4-ю гемодинамическую группу по классификации В. И. Бураковского. Данные катетеризации сердца с тестом на вазореактивность сосудов легких до и после начала специфической терапии ЛАГ представлены в таблице 1.

Таблица 1

Результаты катетеризации сердца с тестом на вазореактивность сосудов легких до и после начала специфической терапии ЛАГ

Показатель	Первая группа (n=9)			Вторая группа (n=10)					
	Без терапии ЛАГ			Без терапии ЛАГ			Комбинированная терапия ЛАГ		
	До теста	После теста	p	До теста	После теста	p	До теста	После теста	p
pЛА/pAo	0,98±0,02	0,53±0,9	p<0,01	0,98±0,03	0,97±0,03	p<0,01	0,97±0,03	0,73±0,08	p<0,01
ОЛСС, ед. Вуда	8,9±1,3	5,7±2,1	p<0,01	17,6±1,33	14,2±1,21	p<0,01	14,4±1,24	13,4±1,3	p<0,01
Qp/Qs	1,6±0,31	2,5±0,35	p<0,01	1,2±0,31	1,3±0,30	NS	1,33±0,30	1,5±0,31	p<0,01
Индекс Rp/Rs	0,37±0,02	0,25±0,02	p<0,05	0,39±0,02	0,39±0,02	NS	0,39±0,02	0,29±0,02	p<0,01
Sat O ₂ , %	94,4±0,8	96,4±0,6	p<0,05	92,1±2,4	93,1±0,8	NS	93,5±0,6	93,2±2,2	p<0,05

Большинство пациентов оперировано в условиях искусственного кровообращения при нормотермии. В одном случае использовали гипотермию 28 градусов с антеградной перфузией головного мозга на момент реконструкции перерыва дуги аорты. Дефект межжелудочковой перегородки закрывали по стандартной методике с помощью двойной заплаты с фенестрой. Заплату из материала «Гортекс» формировали непосредственно в операционной перед началом искусственного кровообращения, используя данные полученные при проведении эхокардиографии (рис. 3).



Рис. 3. Двойная заплата с фенестрой, равной половине диаметра аорты (интраоперационное фото)

Заплату фиксировали непрерывно-обвивным швом полипропиленовой нитью 5-0, дополнительно накладывали на край заплаты П-образные швы на прокладках для профилактики резидуальных шовных шунтов. Использовали кровяную фармакоологовую кардиоплегию. Среднее время пережатия аорты составило $52,5 \pm 10,8$ минуты. Среднее время искусственного кровообращения

ния – 87,5±12,3 минуты. Перед открытием аорты в контур АИК добавлялась нагрузочная доза милринона, с последующим титрованием милринона в стандартной дозировке. После восстановления аппаратного ИВЛ начиналась подача 100 % кислорода под контролем Pa O₂ 110–200 мм рт. ст. До начала основного этапа выполняли биопсию легких путем резекции нижнего язычкового сегмента левого легкого.

Всем пациентам выполнялся строгий протокол послеоперационного ведения первые 24 часа. Основными моментами этого протокола являются седация, аналгезия, инотропная поддержка и режим умеренной гипервентиляции. После экстубации и восстановления пассажа по кишечнику продолжали таблетированную специфическую ЛАГ терапию. Средние сроки нахождения в реанимации составили 4,5±1,2 дня, время ИВЛ – 42±12,2 часа. Статистический анализ проводили с помощью программного обеспечения Excell 2007 и пакета статистических программ Statistica 6.0. Статистической обработкой клинического материала предусматривали получение комбинационных таблиц и аналитических показателей: структуры (р), средних величин (М) и средней ошибки среднеарифметических величин среднего арифметического. В ходе анализа использовали два уровня значимости различий: p<0,05; p<0,01 достоверность различий – 95, 99 %.

Результаты

Госпитальной летальности не было в обеих группах. Ранний послеоперационный период осложнился АВ – блокадой у двух (10,5 %) детей с последующей имплантацией миокардиальных электродов и двухкамерного электрокардиостимулятора. Бивентрикулярная сердечная недостаточность встретилась у четырех (21 %) пациентов. Функционирующую фенестру с праволевым сбросом, документированную данными ЭХОКГ, наблюдали у всех пациентов в ранние сроки после операции во второй группе (n=10) и лишь у двух пациентов первой группы. Пролонгированная аналгезия, седация и протокол профилактики легочных кризов позволили их избежать в 17 (89 %) случаях. «Кризовое» течение выявлено у двух (10,5 %) пациентов первой группы (табл. 2). Наличие разгрузочной фенестрации на уровне заплаты профилакировало остановку сердечной деятельности в раннем послеоперационном периоде. Среднее время нахождения в реанимации составило 72,8±12,4 часа в первой группе и 82,5±12,2 часа во второй (p<0,05).

Среднее время нахождения на ИВЛ для первой группы – 32,5±4,8 часа и 26,5±4,4 часа для второй (p<0,05).

Таблица 2

Клинико-демографические данные и показатели течения раннего послеоперационного периода исследуемых групп

Показатель	Первая группа (n=9)	Вторая группа (n=10)
Средний возраст, лет	5,4±1,5	11,3±2,7
Пол, м/ж	5/4	5/5
Время ИК, мин	50,2±10,8	64,5±10,2
Время нахождения на ИВЛ, ч	32,5±4,8	26,5±4,4
Время нахождения в реанимации, ч	72,8±12,4	82,5±12,2
Осложненное течение раннего послеоперационного периода		
«кризовое» течение после операции (%)	2 (22,2)	0 (0)
АВ-блокада 3-й степени, с имплантацией ЭКС (%)	2 (22,2)	0 (0)
сердечная (бивентрикулярная) недостаточность (%)	2 (22,2)	2 (20)

Достоверные результаты биопсии были получены лишь у четырех пациентов в первой группе и у пяти во второй. У всех пациентов первой группы выявлена 3-я стадия по Хиту – Эдвардсу, во второй группе у трех пациентов выявлена 4-я стадия и в одном случае 5-я стадия. В остальных случаях результаты биопсии явно не соответствовали клинико-гемодинамической картине легочной гипертензии и характеризовались неизменными участками легких.

В отдаленном периоде все пациенты находились на диспансерном наблюдении и проходили осмотр детского кардиолога каждые три месяца. Отдаленной летальности не было. Каждому из них ежегодно выполняется катетеризация сердца. Средние сроки наблюдения в общей группе составили 42,5±16,2 месяца (от 72 до 3 месяцев). У пациентов, получавших монотерапию (первая группа), в послеоперационном периоде отмечалось значительное снижение ДЛА и легочного сосудистого сопротивления. Максимальный уровень систолического давления в легочной артерии составляет 54 мм рт. ст. при исходном 92 мм рт. ст. У одного пациента отмечается нормализация ДЛА после оперативной коррекции и получения специфической ЛАГ-терапии. Показатели ОЛСС у этого пациента на фоне терапии снизились до 3 ед. Вуда, при 6,8 ед. Вуда до операции (рис. 4).

Общую тенденцию к снижению систолического ДЛА и ОЛСС мы также наблюдаем у пациентов второй группы, получавших комбинированную терапию, в послеоперационном периоде при исходно более высоких значениях ДЛА и легочного сосудистого сопротивления. У одного из пациентов максимальный уровень систолического ДЛА на сегодняшний день составляет 92 мм рт. ст. при исходном до операции 122 мм рт. ст. При этом показатели ОЛСС у этого пациента на фоне терапии снизились до 11 ед. Вуда, при 18 ед. Вуда до операции. Именно у этого пациента результаты биопсии показали 5-ю стадию по Хиту – Эдвардсу. В целом этот средний показатель по второй группе на фоне терапии в основной группе составляет не более 4,5 ед. Вуда (рис. 5).

Обсуждение

Сомнения, высказанные рядом зарубежных и отечественных авторов [4, 10, 13, 14] о том, что не все пациенты с ранее поставленным диагнозом «синдром Эйзенменгера» являются неоперабель-

ными, подтверждаются настоящим исследованием. Предложенный нами алгоритм обследования с высокой легочной гипертензией, ассоциированной с ВПС, прост в техническом исполнении и позволяет оценивать вазореактивность сосудов легких, а также определять возможность хирургической коррекции ВПС. Такие больные требуют тщательного обследования в специализированном кардиохирургическом центре, проведения катетеризации с тестами на вазореактивность сосудов малого круга кровообращения и современной специфической терапии легочной артериальной гипертензии до операции, так и в отдаленном послеоперационном периоде.

Представленные нами результаты комбинированного подхода к лечению ЛАГ, ассоциированной с ВПС, позволяют пересмотреть общепринятые понятия операбельности пациента. Полученные нами данные сопоставимы с результатами публикаций автора оригинальной методики двойной заплаты [12]. Использование кардиохирургической методики двойной запла-

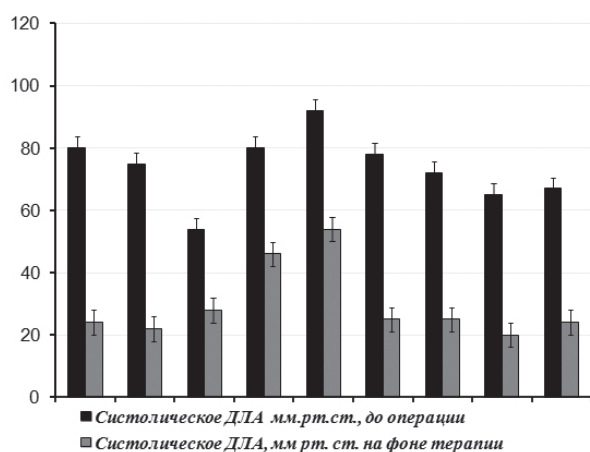


Рис. 4 – Динамика систолического давления в легочной артерии и ОЛСС до и после операции в первой группе

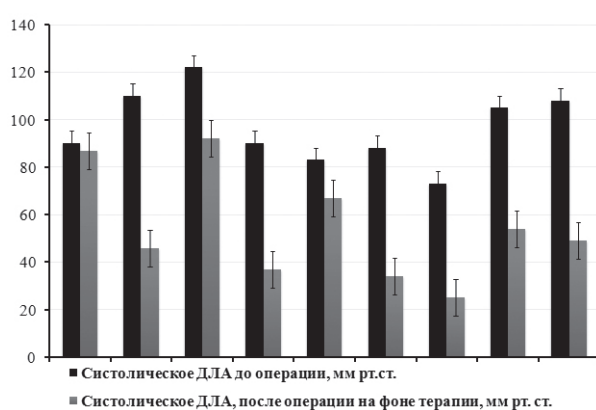
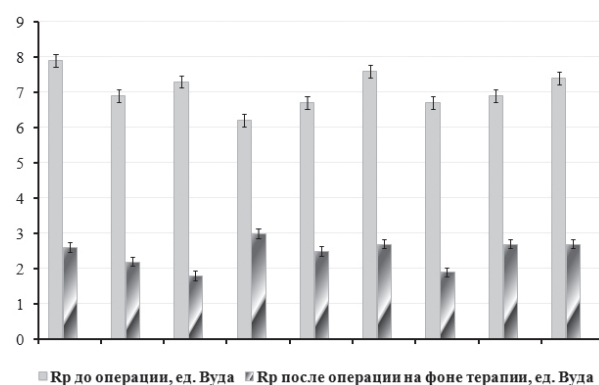
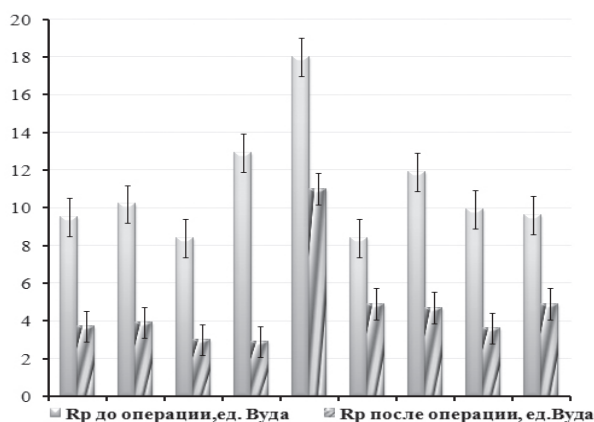


Рис. 5. Динамика систолического давления в легочной артерии и ОЛСС до и после операции во второй группе



ты с фенестрой, анестезиологического протокола ведения пациентов с высокой легочной гипертензией и возможности современной специфической ЛАГ-терапии позволяет оперировать широкую группу детей и подростков с ВПС. У таких пациентов по различным причинам был несвоевременно поставлен диагноз врожденной патологии сердца, которая привела к развитию легочной гипертензии. Оперативное лечение ВПС устраняет основной этиологический момент, поддерживающий прогрессирование легочной гипертензии. Применение ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа в виде монотерапии или в сочетании с антагонистами эндотелиновых рецепторов позволяет подготовить пациента к оперативному лечению в короткие сроки. Индивидуальный подход к специфической терапии ЛАГ и тщательное наблюдение в послеоперационном периоде позволяют контролировать легочную гипертензию у большинства (89 %) пациентов. Регресс легочной гипертензии, по нашему мнению, связан с наличием резервных и компенсаторных возможностей у таких пациентов с исходными 3б и 4-й гемодинамическими группами по классификации В. И. Бураковского. На представленном небольшом клиническом материале довольно сложно сопоставить возрастные особенности течения ЛАГ и результаты гистологического исследования легких. На наш взгляд, выполнение биопсии легких является обязательной составляющей операции у таких пациентов, однако часто дает мало информации клиницисту. Что связано с мозаичностью гистологических изменений легких при легочной гипертензии.

Выводы

1. Терапия пациентов с ДМЖП, осложненной высокой легочной артериальной гипертензией, требует современного комплексного подхода.

2. Применение методики двойной заплаты с фенестрой и соблюдение протокола профилактики легочных кризов в раннем послеоперационном периоде показывает хорошие непосредственные и отдаленные результаты.

3. Специфическая терапия ЛАГ является обязательным компонентом при применении методики двойной заплаты с фенестрой как в дооперационном, так и в отдаленном послеоперационном периоде.

4. В отдаленном периоде необходимо тщательное амбулаторное наблюдение с ежегодной катетеризацией сердца и тестом на вазореактивность для оценки эффективности проводимой терапии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Бокерия Л. А., Горбачевский С. В., Белкина М. В., Киреева И. Н. Инвазивный мониторинг давления в легочной артерии в диагностике легочной гипертензии у больных с врожденными пороками сердца: метод. рек. для врачей. М.; 2004.

Bokerija L. A., Gorbachevskij S. V., Belkina M. V., Kireeva I. N. Invazivnyj monitoring davlenija v legochnoj arterii v diagnostike legochnoj gipertenzii u bol'nyh s vrozhdannymi porokami serdca: metod. rek. dlja vrachej. Moscow; 2004.

2. Бураковский В. И., Бухарин В. А., Плотникова Л. Р. Легочная гипертензия при врожденных пороках сердца. М.; 1975.

Burakovskij V. I., Buharin V. A., Plotnikova L. R. Legochnaja gipertenzija pri vrozhdannyh porokah serdca. Moscow; 1975.

3. Бокерия Л. А., Горбачевский С. В., Школьникова М. А. Руководство по легочной гипертензии у детей. М.; 2013.

Bokerija L. A., Gorbachevskij S. V., Shkol'nikova M. A. Rukovodstvo po legochnoj gipertenzii u detej. Moscow; 2013.

4. Горбачевский С. В., Мухимов Ф. Х., Шмальц А. А. и др. Эффективность двухэтапной хирургической коррекции дефекта межжелудочковой перегородки осложненного синдромом Эйзенменгера. Детские болезни сердца и сосудов. 2014; 2: 34–38.

Gorbachevskij S. V., Muhimov F. H., Shmal'c A. A. i dr. Effektivnost' dvuhjetapnoj hirurgicheskoj korrekcii defekta mezhheludochkovoju peregorodki oslozhnennogo sindromom Jeizenmengera. Detskie bolezni serdca i sosudov. 2014; 2: 34–38.

5. Горбачевский С. В. Легочная гипертензия: альтернативные методы диагностики и лечения при врожденных пороках сердца. Лекции по сердечно-сосудистой хирургии. М.; 2001: 414–424.

Gorbachevskij S. V. Legochnaja gipertenzija: al'ternativnye metody diagnostiki i lechenija pri vrozhdannyh porokah serdca. Lekcii po serdechno-sosudistoj hirurgii. Moscow; 2001: 414–424.

6. Горбачевский С. В., Марсулов Ш. И., Горчаков А. И. и др. Динамика легочной гипертензии в отдаленном периоде после коррекции дефекта межжелудочковой перегородки у больных с критической легочной гипертензией. Детские болезни сердца и сосудов. 2004; 5: 29–32.

Gorbachevskij S. V., Marsulov Sh. I., Gorchakov A. I. i dr. Dinamika legochnoj gipertenzii v otdalennom periode posle korrekcii defekta mezhheludochkovoju peregorodki u bol'nyh s kriticheskoju legochnoj gipertenziej. Detskie bolezni serdca i sosudov. 2004; 5: 29–32.

7. Горбачевский С. В., Белкина М. В. Обследование больных с врожденными пороками сердца, осложненными легочной гипертензией, в клинике сердечно-сосудистой хирургии. Детские болезни сердца и сосудов. 2006; 3: 34–37.

Gorbachevskij S. V., Belkina M. V. Obsledovanie bol'nyh s vrozhdannymi porokami serdca, oslozhnennymi legochnoj gipertenziej, v klinike serdechno-sosudistoj hirurgii. Detskie bolezni serdca i sosudov. 2006; 3: 34–37.

8. Мартынюк Т. В., Коносова И. Д., Чазова И. Е. Современные подходы к медикаментозному лечению легочной гипертензии. Consilium medicum. 2003; 5: 5–9.

Martynjuk T. V., Konosova I. D., Chazova I. E. Sovremennye podhody k medikamentoznomu lecheniju legochnoj gipertenzii. Consilium medicum. 2003; 5: 5–9.

9. Макрэ Д. Легочные вазодилататоры в интенсивной терапии в педиатрии. Актуальные проблемы анестезиологии и реаниматологии. Освежающий курс лекций. Архангельск-Тромсё; 1997: 35–39.

Makre D. Legochnye vazodilatatory v intensivnoj terapii v pediatrii. Aktual'nye problemy anesteziologii i reanimatologii. Osvezhajushhij kurs lekcij. Arhangel'sk-Tromsjo; 1997: 35–39.

10. Рекомендации ESC/ERS по диагностике и лечению легочной артериальной гипертензии – 2015. Российский кардиологический журнал. 2016; 5 (133): 47.

Rekomendacii ESC/ERS po diagnostike i lecheniju legochnoj arterial'noj gipertenzii – 2015. Rossijskij kardiologicheskij zhurnal. 2016; 5 (133): 47.

11. *Hucin B.* Surgery of Congenital heart defect with Pulmonary Vascular Resistance (Diagnosis, postoperation management). Pediatric Cardiac Center, University Hospital Motol, Prague, Czech Republic. Ann. Thorac. Surg. 2006; 82: 12–15.

12. *Novick W., Lazoryshynets V.* et al. Flap Valve Double Patch Closure of Ventricular Septal Defects in Children With

Increased Pulmonary Vascular Resistance. Ann. Thorac. Surg. 2005; 79: 21–28.

13. *Wu S., Liang J.* et al. Unidirectional monovalve homologous aortic patch for repair of ventricular septal defect with pulmonary hypertension. Ann. Thorac. Surg. 2007; 83 (6): 2176–2181.

14. *Huang J. B., Liangana J., Yan Jow L.* Eisenmenger Syndrome: Not Always Inoperable. Respiratory Care. 2012; 57 (9): 1488–1495.

15. *Berman E. B., Barst R. J.* Eisenmenger's syndrome: current management. Prog. Cardiovasc. Dis 2002; 45 (2): 129–138.

16. *Kannan B. R., Sivasankaran S., Tharakan J. A., Titus T., Ajith Kumar V. K., Francis B.* et al. Long-term outcome of patients operated for large ventricular septal defects with increased pulmonary vascular resistance. Indian. Heart J. 2003; 55 (2): 161–166.

17. *Diller G. P., Gatzoulis M.* Pulmonary vascular disease in adults with CHD. Circulation. 2007; 115: 1039–1050.

Статья поступила 18.08.2016

Для корреспонденции:

Нохрин Андрей Валерьевич

Адрес: 650002, Кемерово,

Сосновый бульвар, 6

Тел.: 8 (3842) 64-05-69

E-mail: nohrav@kemcardio.ru

For correspondence:

Nokhrin Andrey

Address: 6, Sosnoviy blvd., Kemerovo,

650002, Russian Federation

Tel.: +7 (3842) 64-05-69

E-mail: nohrav@kemcardio.ru

УДК 616.12-005.4-06:614.29

ОЦЕНКА КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТОДИКИ ИЗМЕРЕНИЯ ФРАКЦИОННОГО РЕЗЕРВА КРОВОТОКА В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

М. А. СИНЬКОВ¹, К. М. ВАККОСОВ¹, А. А. ШИЛОВ¹, О. Ю. БОГДАНОВ¹,
Е. А. ПОГОРЕЛОВ², А. А. СИНЬКОВ¹, В. И. ГАНЮКОВ¹, О. Л. БАРБАРАШ¹

¹ *Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний». Кемерово, Россия*

² *Кемеровский институт (филиал) федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский экономический университет имени Г. В. Плеханова». Кемерово, Россия*

Цель. Изучить клиничко-экономическую эффективность использования методики измерения фракционного резерва кровотока в лечении больных с ишемической болезнью сердца при многососудистом поражении коронарного русла.

Материалы и методы. В исследование включено 62 пациента с ишемической болезнью сердца с многососудистым поражением коронарного русла, перенесших многоэтапную эндоваскулярную реваскуляризацию миокарда.

Результаты. Проведенный клиничко-экономический анализ показал, что дополнительное применение методики измерения фракционного резерва кровотока у больных с многососудистым поражением коронарного русла увеличивает стоимость чрескожного коронарного вмешательства во время первого этапа реваскуляризации миокарда. Но в то же время, позволяет снизить затраты на лечение больного в целом, уменьшая «стоимость болезни». Это достигается за счет снижения потребности пациента в повторных госпитализациях для проведения второго этапа реваскуляризации миокарда.

Ключевые слова: клиничко-экономическая эффективность, ишемическая болезнь сердца, фракционный резерв кровотока.

EVALUATION OF CLINICAL AND ECONOMIC EFFICIENCY OF METHODS MEASURING FRACTIONAL FLOW RESERVE IN THE TREATMENT OF CORONARY HEART DISEASE PATIENTS

M. A. SINKOV¹, K. M. VAKKOSOV¹, A. A. SHILOV¹, O. YU. BOGDANOV¹,
E. A. POGORELOV², A. A. SINKOV¹, V. I. GANYUKOV¹, O. L. BARBARASH¹

¹ *Federal State Budgetary Scientific Institution Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases. Kemerovo, Russia*

² *Kemerovo Institute (branch) of the federal state budgetary educational institution of higher education Russian University of Economics named after GV Plekhanov. Kemerovo, Russia*

Purpose. Examine the clinical and cost-effectiveness of the use of methods of measurement of fractional flow reserve in the treatment of coronary heart disease patients with multivessel coronary.

Materials and Methods. The study included 62 patients with coronary heart disease and multivessel coronary disease who underwent multi-stage endovascular revascularization.

Results. Conducting clinical and economic analysis showed that the use of additional methods of measurement of fractional flow reserve in patients with multivessel coronary disease increases the cost of percutaneous coronary interventions during the first phase of myocardial revascularization. But at the same time, it reduces the cost of treatment of the patient in general, reducing the «cost of disease.» This is achieved by reducing the need for patient readmission rates for the second phase of myocardial revascularization.

Key words: clinical and cost-effectiveness, coronary heart disease, fractional flow reserve.

Введение

Одной из важнейших задач Программы управления качеством в здравоохранении, принятой на коллегии Минздрава России, является вовлечение всех субъектов здравоохранения в процессы обеспечения качества: органов управления здравоохране-

нием, медицинских организаций и медицинского персонала [1]. Важнейшей составляющей качества медицинской помощи является ее экономичность, то есть рациональность расходования ресурсов для достижения эквивалентного результата. Оценить этот показатель можно с использованием мето-

логии клинико-экономического анализа. Востребованность этой методологии ощущается на всех уровнях здравоохранения, пользователями клинико-экономического анализа являются и органы, принимающие решения (органы управления здравоохранением, территориальные фонды обязательного медицинского страхования), производители лекарственных средств и медицинской техники, медицинские организации, потребители лекарств и технологий (врачи, провизоры, пациенты).

Экономическая оценка в системе здравоохранения представляет собой способ определения денежной стоимости различных технологий, применяемых в отрасли. Она должна использоваться для исчерпывающего анализа альтернативных методов лечения. Какими бы ни были существующие альтернативы, все минимальные издержки, связанные с применением каждого из возможных методов лечения конкретного заболевания, должны быть рассмотрены и соотнесены с их позитивными потенциальными результатами, например, увеличением продолжительности или улучшением качества жизни пациента, сбережением других ресурсов системы здравоохранения.

Особенно актуально проведение клинико-экономического анализа для новых высокотехнологичных методов лечения больных. Данные методы являются, с одной стороны, очень дорогостоящими, с другой – позволяют получить выигрыш при расчете полной стоимости болезни с учетом затрат на последующую реабилитацию больных и скорейшее возвращение к труду. Проведение клинико-экономического анализа новых медицинских технологий позволит выделить приоритетные направления как для учреждения, так и для системы здравоохранения в целом [2, 3].

Одной из современных медицинских технологий, используемых в лечении больных с ишемической болезнью сердца, является методика измерения фракционного резерва кровотока (ФРК). ФРК-инвазивный показатель, который может быть легко измерен во время проведения диагностической коронарографии с помощью коронарного проводника с датчиком давления на контрастном кончике. Этот показатель позволяет точно установить, какие поражения коронарных артерий вызывают ишемию в кровоснабжаемой ею области. Стенозы с ФРК $<0,8$, без сомнения, вызывают ишемию миокарда (специфичность – 100 %, чувствительность – 88 %). Стенозы с ФРК $\geq 0,8$ практически никогда не ассоциируются с ишемией, даже при физической нагрузке [4, 5].

В известном исследовании FAME оценивались исходы и прогноз у пациентов с многососуди-

стым поражением при проведении чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) с измерением ФРК. В исследование были включены 1 005 больных с множественным поражением коронарных в 20 центрах Европы и США. Пациенты были рандомизированы на 2 группы: в 1-й группе решение о реваскуляризации и ее объеме принималось на основании ангиографической картины; во 2-й группе реваскуляризация проводилась только при ФРК $\leq 0,8$. Через два года число смертей или случаев инфаркта миокарда (ИМ) составило 12,7 % в группе ангиографии и 8,4 % в группе ЧКВ после измерения ФРК ($p=0,03$). Число повторных реваскуляризаций составило 12,3 и 10,4 % соответственно ($p=0,35$). Комбинированная точка (смерть, нефатальный ИМ и повторные реваскуляризации) достигала 22,2 и 17,7 % в 1-й и 2-й группах соответственно ($p=0,07$) [6].

Таким образом, измерение ФРК в обычном порядке у пациентов с многососудистым поражением перед проведением ЧКВ с установкой стентов с лекарственным покрытием значительно снижает смертность и вероятность развития ИМ в течение двух лет наблюдения. Кроме того, снижение количества повторных госпитализаций и имплантированных стентов позволит получить и экономическую выгоду от применения данной медицинской технологии.

Цель данного исследования изучить клинико-экономическую эффективность использования методики измерения фракционного резерва кровотока в лечении больных с ишемической болезнью сердца.

Материалы и методы

С 1 июня 2015 года по 1 мая 2016 года в НИИ КПССЗ было проведено 172 эндоваскулярных вмешательства с использованием методики измерения фракционного резерва кровотока, что составило 5,93 % от общего количества диагностических вмешательств (13,06 % от числа коронарографий с выявленными стенозами венечных артерий сердца).

Измерение фракционного резерва кровотока выполнялось у пациентов со стенозами коронарных артерий по диаметру от 50 до 75 % (табл. 1).

Большая часть случаев измерения ФРК проводилась во время диагностической коронарографии (59,88 %), при этом 73,79 % стенозов по результатам измерения ФРК оказались гемодинамически незначимыми и не требовали коррекции. В 22,09 % случаев измерение ФРК проводилось во время ЧКВ, при этом в 55,26 % случаев целевой стеноз по результатам измерения ФРК оказался гемодинами-

чески незначимым. Таким образом, несмотря на то что при определении показаний к проведению ЧКВ посредством визуальной оценки данных ангиографии стеноз был расценен как гемодинамически значимый, инструментальное подтверждение при измерении ФРК было получено только у 44,74 % больных. В 18,02 % случаев после успешной коррекции целевого стеноза у больных с многососудистым поражением коронарного русла измерение ФРК проводилось на оставшихся стенозах коронарных артерий с целью определения целесообразности дальнейшего этапного лечения. После измерения ФРК у 64,52 % больных оставшиеся стенозы венечных артерий сердца оказались гемодинамически незначимыми и не требовали дополнительной имплантации стентов.

Таблица 1

Клинические ситуации использования методики измерения фракционного резерва кровотока (n=172)			
Клиническая ситуация	n	% к общему кол-ву ФРК	% к кол-ву ФРК внутри группы
<i>Измерение ФРК одномоментно с проведением диагностической коронарографии</i>			
КГ + ФРК	103	59,88	
ФРК <0,8	27	15,70	26,21
ФРК >0,8	76	44,19	73,79
<i>Измерение ФРК одномоментно с проведением чрескожного коронарного вмешательства</i>			
ЧКВ + ФРК целевого стеноза	38	22,09	
ФРК <0,8	17	9,88	44,74
ФРК >0,8	21	12,21	55,26
ЧКВ + ФРК нецелевого стеноза	31	18,02	
ФРК <0,8	11	6,40	35,48
ФРК >0,8	20	11,63	64,52

Как показал проведенный анализ, у больных со стенозами коронарных артерий от 50 до 75 % по данным измерения ФРК в 68,02 % случаев показаний к реваскуляризации миокарда нет (ФРК >0,8), что может служить потенциальной возможностью к экономии средств за решения в пользу медикаментозной терапии у больных без верифицированной ишемии миокарда.

С целью проведения клинико-экономического анализа в исследование было включено 62 пациента с ишемической болезнью сердца и многососудистым поражением коронарного русла. В основную группу вошел 31 пациент, которым после ЧКВ на наиболее значимом стенозе венечной артерии выполнялось измерение ФРК на нецелевых стенозах с решением вопроса о последующих эта-

пах реваскуляризации миокарда (группа «ЧКВ + ФРК»). В группу сравнения (группа «ЧКВ этап.») был включен 31 пациент, перенесший этапное многососудистое стентирование без использования методики ФРК. Показания к проведению ЧКВ выставлялись только на основании клинической картины и визуальной оценки ангиограмм коронарных артерий. Исследуемые группы достоверно не различались по основным клинико-демографическим показателям (табл. 2).

Таблица 2

Клиническая характеристика больных, включенных в исследование

Показатель	Группа «ЧКВ+ФРК», n=31		Группа «ЧКВ этап.», n=31		p
	n	%	n	%	
Возраст, лет	60,64±9,03		60,84±8,71		0,891
Стенокардия напряжения					
I ФК	5	16,13	4	12,90	1,000
II ФК	17	54,84	19	61,22	0,797
III ФК	9	29,03	9	29,03	1,000
ПИКС	23	74,19	19	61,29	0,415
СД 2-го типа	5	16,13	7	22,58	1,000
Артериальная гипертензия	29	93,55	30	96,77	1,000
Реваскуляризация миокарда в анамнезе	3	9,68	2	6,45	1,000

Проведение клинико-экономического анализа основывалось на оценке общей суммы расходов на лечение больного с ИБС, подвергшегося ЧКВ со стентированием, за указанный период времени. В работе анализировались все типы затрат, связанные с лечением, которые можно измерить и оценить. Перед расчетом общих затрат были определены все используемые ресурсы, их количественное потребление и оценена стоимость по единому временному срезу (на 1 мая 2016 года).

Учитывали следующие виды затрат:

1. Прямые медицинские: затраты на госпитализацию и лечение (стоимость госпитализации была получена исходя из стоимости общего койко-дня, фактической стоимости лабораторного и инструментального обследования и стоимости проведенного оперативного вмешательства).

2. Косвенные (имеющие экономическую составляющую): оплата дней нетрудоспособности определялась исходя из 100 % компенсации больничного листа (по данным Федеральной службы государственной статистики по Кемеровской области, за I квартал 2016 года средняя заработная составила 27 834 руб.).

Некоторые непрямые затраты являются существенными для определения общих затрат, но их количественная оценка не представляется возможной. Это такие затраты, как:

- утерянная выгода в сфере дополнительной занятости пациентов с болезнью;
- упущенная выгода в домашнем хозяйстве;
- потеря свободного личного времени;
- стоимость производственных потерь, связанных с временным отсутствием на работе пациентов;
- транспортные затраты на перемещение личным и общественным транспортом от дома до места госпитализации и обратно.

В соответствии с отраслевым стандартом «Клинико-экономические исследования. Общие положения», утвержденным приказом № 163 (Д) Министерства здравоохранения РФ 27 мая 2002 года, были проведены следующие варианты фармакоэкономического исследования (табл. 3) [4].

Таблица 3

Методика оценки основных параметров различных вариантов фармакоэкономического исследования

Вариант анализа	Методика расчета показателя
Затраты – эффективность	$CEA = (DC + IC) / Ef$
Минимизация затрат	$CMA = (DC1 + IC1) - (DC2 + IC2)$
Стоимость болезни	$COI = DC + IC$

Примечание. CEA – соотношение затраты – эффективность (показывает затраты, приходящиеся на единицу эффективности) или показатель приращения эффективности затрат; CMA – показатель разницы затрат; COI – показатель «стоимости болезни»; DC – прямые затраты; IC – непрямые затраты; Ef – эффективность лечения (за данный показатель принималось значение = 100 % – MACCE).

Результаты

В госпитальный период наблюдения (от 3 до 4 суток) в обеих группах не было таких событий, как смерть, инсульт, повторная реваскуляризация целевого или нецелевого стеноза. У одного пациента группы этапного лечения без использования ФРК после проведения ЧКВ диагностирован интраоперационный инфаркт миокарда. Возможной причиной развития нежелательного явления явилась окклюзия боковой ветви во время имплантации стента, попытка открытий звена стента была unsuccessful. Летальных исходов и инсультов среди пациентов обеих групп за период наблюдения не было, группы были сопоставимы по таким показателям, как частота развития нефатального инфаркта миокарда, частота повторной реваскуляризации целевого сосуда. Статистически достоверная разница была получена в меньшей частоте эпизодов

запланированной повторной реваскуляризации нецелевой коронарной артерии в группе с использованием ФРК (22,58 % vs 74,90 %, $p=0,001$). Это связано с тем что гемодинамическая значимость нецелевых стенозов была подтверждена по результатам измерения ФРК во время первого этапа реваскуляризации только у 35,48 % больных в группе использования внутрисосудистых методов визуализации. Частота развития комбинированной конечной точки (смерть + ИМ + инсульт + TVR) в группе этапного лечения была выше, чем в группе использования ФРК (16,13 % vs 6,45 %, $p=0,422$) (табл. 4).

Таблица 4

Результаты лечения больных с ИБС с многососудистым поражением коронарного русла

Результат	Группа «ЧКВ + ФРК», n=31		Группа «ЧКВ этап.», n=31		p
	n	%	n	%	
<i>Госпитальный</i>					
Смерть	–	–	–	–	–
Нефатальный инфаркт миокарда	–	–	1	3,23	1,00
Инсульт	–	–	–	–	–
Повторная реваскуляризация (TVR, non-TVR)	–	–	–	–	–
Комбинированная конечная точка (MACCE)	–	–	1	2,77	1,00
<i>Отдаленный (от 3 до 9 месяцев)</i>					
Смерть	–	–	–	–	–
Нефатальный инфаркт миокарда	1	3,23	2	6,45	1,000
Инсульт	–	–	–	–	–
Повторная реваскуляризация (TVR)	1	3,23	3	9,68	0,605
Повторная реваскуляризация (non-TVR) выполненная	7	22,58	23	74,90	0,001
Комбинированная конечная точка (MACCE)	9	29,03	28	90,32	0,001

Примечание. TVR – повторная реваскуляризация целевого сосуда; non-TVR – повторная реваскуляризация нецелевого сосуда; MACCE – неблагоприятные сердечно-сосудистые события.

Прямые затраты на лечение одного пациента за весь период наблюдения в группе «ЧКВ + ФРК» составили 5 889 274,44 рубля, в группе «ЧКВ этап.» – 6 068 945,12 рубля. Использование методики ФРК для определения гемодинамической значимости нецелевого коронарного стеноза при многососудистом поражении коронарного русла позволяет в среднем экономить до 5 795,82 рубля на одного пациента (табл. 5).

Таблица 5

**Калькуляция затрат на проведение реваскуляризации миокарда
больных с хронической формой ИБС за весь период наблюдения**

Показатель	Группа «ЧКВ + ФРК», n=31	Группа «ЧКВ этап.», n=31	p
ПРЯМЫЕ ЗАТРАТЫ (ДС)			
<i>Первая госпитализация</i>			
Кол-во пациентов	31	31	1,000
Затраты на госпитализацию и лечение (на группу), руб.	5 222 951,39	3 461 831,70	–
Затраты на госпитализацию и лечение (на 1 пациента), М±m, руб.	174 098,38± ±41 191,97	111 671,99± ±48 386,67	0,001
<i>Вторая госпитализация</i>			
Кол-во пациентов	7	24	0,001
Затраты на госпитализацию и лечение (на группу), руб.	666 323,05	2 607 113,30	–
Затраты на госпитализацию и лечение (на 1 пациента), руб.	95 189,01± ±28 125,13	108 629,72± ±47 803,85	0,487
<i>Прямые затраты за весь период лечения</i>			
Затраты на госпитализацию и лечение (на группу), руб.	5 889 274,44	6 068 945,12	–
Затраты на госпитализацию и лечение (на 1 пациента), М±m, руб.	220 301,71± ±48 095,26	269 287,39± ±34 658,55	0,001
Δ (на 1 больного), руб.	–	+179 670,68 (5 795,82)	–
Всего имплантировано стентов, шт.	50	75	0,035
Количество имплантированных стентов с лекарственным покрытием	82 % (n=41)	88 % (n=66)	0,782
Среднее число имплантированных стентов за весь период лечения, шт.	1,61	2,42	–
НЕПРЯМЫЕ ЗАТРАТЫ (IC)			
Средняя продолжительность больничного листа после проведения ЧКВ, дней	27	26	–
Кол-во дней, проведенных пациентами на больничном листе за все периоды госпитализаций	1 034	1 506	–
Оплата дней нетрудоспособности, руб.	1 126 614,29	1 996 095,43	–

В качестве единицы эффективности лечения (Ef) было выбрано количество положительных результатов (доля больных с отсутствием летальных исходов, рецидивов инфаркта миокарда, церебрального инсульта, повторной реваскуляризации целевой (TVR) и нецелевой (non-TVR) коронарной артерии) и рассчитывалось по формуле

$$Ef = 100 \% - \text{MACCE},$$

где Ef – эффективность лечения; MACCE – общее количество неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (смерть, инсульт, ИМ, повторная реваскуляризация) за весь период наблюдения по каждой из групп.

В группе пациентов с использованием методики ФРК во время проведения первого ЧКВ показатель Ef составил 70,97 %, в группе этапного ЧКВ на основании определения показаний, визуальной оценки результатов ангиографии данный показатель составил 9,68 %.

При проведении сравнительного анализа затратной эффективности в исследуемых группах (в качестве положительных результатов рассматривалось отсутствие летальных исходов, инфарктов

миокарда, случаев повторной реваскуляризации как целевого, так и нецелевого сосуда) было установлено, что при использовании методики ФРК отмечалось увеличение положительных результатов на 61,29 % при снижении общих затрат на одного пациента на 33 843,61 рубля. Соотношение затрат на единицу эффективности в группе «ЧКВ + ФРК» составило 98 857,10 рубля, в группе «ЧКВ этап.» – 833 165,35 рубля (табл. 6).

Таблица 6

**Расчет основных показателей
фармакоэкономического анализа**

Показатель	Группа «ЧКВ + ФРК», n=31	Группа «ЧКВ этап.», n=31
Эффективность лечения (Ef), %	70,97	9,68
Общие затраты (на группу пациентов), руб.	7 015 888,73	8 065 040,55
Анализ «стоимости болезни», руб.	226 318,99	260 162,60
Анализ минимизации затрат, руб.	–	+ 33 843,61
Анализ затраты – эффективность	98 857,10	833 165,35

Заключение

Проведенный клинико-экономический анализ показал, что дополнительное применение методики измерения фракционного резерва кровотока у больных с многососудистым поражением коронарного русла увеличивает стоимость чрескожного коронарного вмешательства во время первого этапа реваскуляризации миокарда. Однако же позволяет снизить затраты на лечение больного в целом, уменьшает «стоимость болезни». Это достигается за счет снижения потребности пациента в повторных госпитализациях для проведения второго этапа реваскуляризации миокарда.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. О совершенствовании деятельности врачей клинических фармакологов: Приказ Минздрава РФ от 22.10.2003 № 494. URL: <http://lawru.info/legal2/se14/pravo14864/index.htm>.

O sovershenstvovanii dejatel'nosti vrachej klinicheskikh far-

makologov: Prikaz Minzdrava RF ot 22.10.2003 № 494. URL: <http://lawru.info/legal2/se14/pravo14864/index.htm>.

2. Маркун Т. А. Клинико-экономический анализ. URL: http://bono-esse.ru/blizzard/DM/ebm_y4.html.

Markun T. A. Kliniko-jekonomicheskij analiz. URL: http://bono-esse.ru/blizzard/DM/ebm_y4.html.

3. Пархоменко Е. Фармакоэкономика для фармацевтов. Фармацевтическое обозрение. 2003; 7–8. URL: <http://www.worklib.ru/laws/ml02/pages/10016396.php>.

Parhomenko E. Farmakojekonomika dlja farmacevtov // Farmaceuticheskoe obozrenie. 2003; 7–8. URL: <http://www.worklib.ru/laws/ml02/pages/10016396.php>.

4. Pijls N. H., De Bruyne B., Peels K. et al. Measurement of fractional flow reserve to assess the functional severity of coronary-artery stenosis. N. Engl. J. Med. 1996; 334: 1703–1708.

5. Pijls N. H. J., Van Gelder B., Van der Voort P. et al. Fractional flow reserve: A useful index to evaluate the influence of an epicardial coronary stenosis on myocardial blood flow. Circulation. 1995; 92: 3183–3193.

6. De Bruyne B., Pijls N. H. J., Barbato E. et al. Intracoronary and intravenous adenosine 5'-triphosphate, papaverine, and contrast medium to assess fractional flow reserve in humans. Circulation. 2003; 107–187.

Статья поступила 31.08.2016

Для корреспонденции:

Синьков Максим Алексеевич

Адрес: 650002, Кемерово,

Сосновый бульвар, 6

Тел.: 8 (3842) 64-36-80

E-mail: sinkma@kemcardio.ru

For correspondence:

Sinkov Maksim

Address: 6, Sosnoviy blvd., Kemerovo,

650002, Russian Federation

Tel.: +7 (3842) 64-36-80

E-mail: sinkma@kemcardio.ru

УДК 616-035.1

ХИРУРГИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

Р. С. ТАРАСОВ

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний». Кемерово, Россия

В представленной статье на основе обзора существующих рекомендаций и мнения экспертов приводится современный взгляд на проблему клинической значимости лечения пациентов с фибрилляцией предсердий, ее патофизиологические основы и выбор оптимального катетерного или хирургического способа абляции.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, катетерная абляция, хирургическая абляция, торакоскопическая абляция.

SURGICAL APPROACHES TO TREATMENT OF PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION

R. S. TARASOV

*Federal State Budgetary Scientific Institution Research Institute
for Complex Issues of Cardiovascular Diseases. Kemerovo, Russia*

There is a current view on the problem of clinical importance of the treatment of patients with atrial fibrillation, pathophysiological basis and selection of the optimal catheter or surgical ablation method, based on review of current guidelines and expert consensus is in this review.

Key words: atrial fibrillation, catheter ablation, surgical ablation, thoracoscopic ablation.

Совершенствование интервенционных и хирургических техник лечения пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) является одной из приоритетных задач современной кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии. Это обусловлено тем, что ФП в структуре нарушений ритма занимает ведущее место, на долю данной патологии приходится около трети всех аритмий. ФП ассоциируется с ухудшением показателей гемодинамики, снижением толерантности к физической нагрузке и качества жизни. По данным Фрамингемского исследования, распространенность ФП достигает 0,5 % у пациентов в возрасте 50–59 лет, 4 % у пациентов старше 60 лет и до 15 % у пациентов старше 70 лет [1]. Нередкими тяжелыми последствиями ФП являются острые нарушения мозгового кровообращения и транзиторные ишемические атаки эмболического генеза с локализацией тромботического субстрата в ушке левого предсердия (ЛП). Даже на фоне приема ацетилсалициловой кислоты частота развития ОНМК может достигать 10 % в год. Кроме того, ФП является фактором, способствующим прогрессированию хронической сердечной недостаточности [2].

ФП считается независимым фактором риска неблагоприятных кардиоваскулярных событий

после операций на сердце. Она ассоциируется с более высокой периоперационной смертностью, особенно среди пациентов с фракцией выброса левого желудочка менее 40 %. Восстановление синусового ритма у кардиохирургических пациентов может улучшить прогноз [17].

Триггерами ФП могут являться как левое, так и правое предсердие, однако чаще всего они расположены в легочных венах (ЛВ) и/или в задней стенке ЛП. Это объясняется анатомическим переходом эндотелия с ЛВ на ЛП, в связи с чем на стыке тканей с различными электрическими свойствами могут возникать эктопические очаги. Другими анатомическими структурами, которые могут инициировать ФП, являются верхняя полая вена, вена Маршалла (косая вена ЛП), гладкомышечные элементы коронарного синуса. Тем не менее для поддержания цепей рециркуляции возбуждения необходимо вовлечение в патологический процесс тканей ЛП и ЛВ [3, 4, 22].

Внедрение методов электрофизиологического и электроанатомического картирования способствовало улучшению понимания патофизиологических механизмов, предрасполагающих к развитию ФП. Таковыми являются дилатация миокарда предсердий со снижением вольтажа и нарушении-

ем проводимости, что сопровождается увеличением эффективного рефрактерного периода и дисфункции синусового узла [5].

Важными анатомическими структурами, участвующими в патофизиологических процессах при ФП, служат элементы автономной иннервации сердца. Известны четыре основных ганглионарных сплетения, располагающихся рядом с ЛВ в месте входа ветвей блуждающего нерва в ЛП. Ранее было показано, что дисбаланс данной системы может приводить к развитию ФП [6]. Влияние как симпатической, так и парасимпатической нервных систем посредством укорочения эффективного рефрактерного периода и изменения уровня внутриклеточного кальция может инициировать ФП.

В настоящее время в арсенале инвазивных методов лечения пациентов с ФП имеются такие, как радиочастотная катетерная абляция, электрокардиостимуляция с антитахикардическими режимами, торакоскопическая абляция (ТСА) и различные модификации операции «Лабиринт» (операция Cox-Maze) [4].

Практика показывает, что существует ряд различий в базовых подходах лечения пациентов с ФП у интервенционных кардиологов и хирургов, что может приводить к разногласию и недопониманию между специалистами. Международный консенсус экспертов по проблеме катетерной и хирургической абляции при ФП (2012 HRS/EHRA/ECAS) предписывает выполнение одного из видов абляции для бессимптомных пациентов с ФП [10]. Согласно данному документу, выполнение сопутствующих хирургических вмешательств наряду с абляцией имеет класс показаний ПА и уровень доказательности С. При этом изолированная хирургическая абляция по поводу ФП является вариантом лечения в случаях, когда пациент имеет предпочтение по выбору хирургического метода, имеет в анамнезе одну или более попыток катетерной абляции или последняя для него не показана (Пв С).

Стратегия чрескожной катетерной абляции ЛП и устьев ЛВ показала свою эффективность в лечении пациентов с пароксизмальной и постоянной формами ФП. После катетерной РЧА чаще удается добиться долговременного восстановления синусового ритма по сравнению с медикаментозной терапией [7, 22]. Тем не менее одним из главных недостатков катетерной абляции является невозможность гарантированного достижения долговременного трансмурального повреждения патологических проводящих путей. Сложности, связанные с доставкой энергии в целевые сегменты,

являются причиной рецидивов ФП после эндокардиальной катетерной абляции. На вероятность успеха катетерной абляции влияют такие факторы, как тип и длительность ФП, размеры левого и правого предсердий.

Существует мнение, что ФП порождает ФП [8]. Таким же образом катетерная абляция, в определенном смысле, может порождать необходимость выполнения повторной катетерной абляции посредством модификации патологического субстрата из верхних отделов ЛП.

Учитывая возрастающий интерес к катетерной абляции вследствие ее эффективности в сравнении с медикаментозной терапией и безопасности, в российских клинических рекомендациях по диагностике и лечению пациентов с ФП было отмечено, что катетерная абляция может являться первой линией терапии при изолированной ФП (класс рекомендаций I, уровень С), а при наличии гипертензии, ИБС, хронической сердечной недостаточности – второй линией терапии (класс ПА, уровень В). Европейские же рекомендации допускают, что катетерная абляция ФП может являться первой линией терапии (класс рекомендаций Пв, уровень С) [15].

Катетерная изоляция устьев ЛВ считается золотым стандартом лечения пациентов с ФП при отсутствии структурной патологии сердца. Ее эффективность является относительной. Данный вид лечения сопровождается значительным числом повторных вмешательств и риском проаритмогенных и кардиальных осложнений. Катетерная абляция показана пациентам, у которых симптомы сохраняются, несмотря на оптимальную медикаментозную терапию, включающую средства для контроля частоты сердечных сокращений и сердечного ритма [16].

Хирургические техники абляции по сравнению с катетерной характеризуются более эффективным воздействием на патологический очаг, но при этом являются в определенном смысле эмпирическими. Кардиохирургам часто не достаёт дополнительной информации, касающейся специфических электрических свойств патологического субстрата для определения оптимальной стратегии абляции. Существующие рекомендации говорят о том, что целесообразность хирургической абляции ФП следует рассматривать у больных, которым выполняются операции на сердце (Па, А), при бессимптомной ФП, когда проводится операция на сердце, а риск процедуры минимальный (Пв, С) [16].

Операция Cox-Maze («Лабиринт»), выполняемая с циркуляторным арестом без электрофизиологи-

ческого мониторинга все еще остается основой успешного хирургического лечения пациентов с ФП. Изолированное хирургическое лечение ФП (без сопутствующей хирургии клапана и/или коронарного шунтирования) не получило широкого распространения. Это связано с тем, что стернотомия и искусственное кровообращение в силу своей инвазивности могут ассоциироваться с риском осложнений, поэтому большинство пациентов и кардиологов стараются выбрать менее травматичный способ лечения. Согласно данным European Heart Rhythm Association, в ряде случаев в качестве метода лечения ФП выбирается все же хирургическая абляция. Факторами, которые могут склонить кардиолога и пациента к выбору хирургической, а не катетерной абляции для лечения ФП являются следующие: примерно в 30 % случаев – неэффективность катетерной абляции, в 24 % случаев – длительно персистирующая ФП, в 15 % – необходимость исключить ЛП, 16 % случаев – предпочтение пациента и в 12 % – в связи с длительным сроком ожидания катетерной абляции [9].

Возможен и гибридный подход, который подразумевает тесное взаимодействие хирурга и электрофизиолога. В таком случае хирургическая абляция выполняется под контролем электрофизиологических показателей, оптимальное по эффективности воздействие происходит на патологический субстрат посредством воздействия как на эпикард, так и на эндокард [4, 11]. Согласно данным ряда авторов, частота сохранения синусового ритма в отдаленном периоде наблюдения после гибридной абляции достигала 88,9 % [12–14].

С 2002 по 2012 год были опубликованы результаты 16 рандомизированных исследований по проблеме сопутствующего лечения ФП при кардиохирургических операциях (в основном хирургическая коррекция патологии митрального клапана и коронарное шунтирование) [4]. В эти исследования всего было включено 1 082 пациента, у 607 из них применялись различные методы абляции. Было показано, что интраоперационное применение метода абляции приводило к сохранению синусового ритма к моменту выписки у 62,7 % пациентов по сравнению с 26,6 % в группе, где абляция не применялась. Спустя год синусовый ритм имели 66,7 % и 26,1 % пациентов в группах с абляцией и без нее соответственно. Значимых различий между группами по частоте смерти от любой причины на протяжении 30 дней после операции не наблюдалось (5,3 и 3,8 % соответственно, $p > 0,05$). Также не было существенных различий между группами по частоте неврологических ос-

ложнений и по необходимости имплантации ЭКС (4,9 и 5,8 %, 5,8 и 8,3 % соответственно, $p > 0,05$). Таким образом, абляция в рамках кардиохирургической операции не приводила к увеличению летальности и осложнений, в то время как ее эффективность по восстановлению и сохранению синусового ритма не вызывала сомнений. Анализ подгрупп не показал значимых различий по эффективности различных методов абляции (радиочастотная, крио- и микроволновая).

Компромиссным вариантом абляции, сочетающим в себе малую инвазивность по сравнению с хирургической абляцией и большую эффективность по сравнению с катетерной абляцией, считается торакоскопическая абляция (ТСА), выполняемая на работающем сердце. Эта относительно новая технология лечения пациентов с ФП позволяет изолировать ЛВ, заднюю стенку ЛП, получить деструкцию ганглионарных сплетений автономной системы сердца и «выключить» ЛП. Для увеличения эффективности ТСА ее можно совмещать с чрескожным эндокардиальным картированием.

Возможным является также и реализация гибридного подхода, заключающегося в выполнении ТСА в сочетании с катетерной абляцией. Такой подход продемонстрировал большую эффективность по сравнению с ТСА [4]. Международные рекомендации говорят о том, что если пациенту не проводится операция на сердце, минимально инвазивная хирургическая абляция возможна у симптомных больных с ФП при неэффективности катетерной абляции [10].

В литературе имеются данные о том, что ТСА является более эффективным методом лечения пациентов с ФП по сравнению с катетерной абляцией [4, 10]. Так, авторами одного из исследований было отмечено, что в целом, эффективность ТСА превышает эндокардиальную процедуру на 34 %. Эффективность ТСА при пароксизмальной форме ФП превышает эндокардиальную на 29 %, при персистирующей ФП – на 39 % к 12 месяцам наблюдения. Количество эпизодов фибрилляции предсердий к 12 месяцам наблюдения в группе ТСА было ниже на 11 %, чем в группе катетерной абляции. Кроме того, ТСА имела меньший проаритмогенный эффект в сравнении с катетерной абляцией. Количество левопредсердных трепетаний было в три раза меньше в группе ТСА по сравнению с группой катетерной абляции. Общее количество неблагоприятных событий значимо не различалось между группами, хотя количество серьезных осложнений (тампонада сердца, пневмоторакс, гидроторакс) было выше в группе ТСА [18].

Следует отметить, что на сегодняшний день не существует данных крупных регистров, которые бы оценивали безопасность и эффективность ТСА по сравнению с катетерной абляцией. Несколько исследований продемонстрировали высокий процент нежелательных событий (от 7 до 23 %) при выполнении ТСА по сравнению с катетерной абляцией ФП [19–21].

По мнению экспертов, значительным ограничением гибридного подхода (применение ТСА в сочетании с катетерной абляцией) являются организационные сложности. Это обусловлено необходимостью тесного взаимодействия между хирургами и интервенционными кардиологами в рамках одной клиники. Известно, что длительность такого вмешательства может достигать 8–10 часов. Именно поэтому значительное количество центров узко специализируются только на одном из двух направлений (катетерном или хирургическом) или практикуют гибридный подход, разделенный временным интервалом на два этапа, а мировой опыт реализации малоинвазивного гибридного способа абляции при ФП весьма лимитирован [4, 10].

Таким образом, для наиболее эффективного лечения пациентов с ФП при помощи катетерной или одного из видов хирургической абляции необходимо глубокое понимание патофизиологических механизмов заболевания и тесное взаимодействие между интервенционными кардиологами и хирургами, которое позволит реализовать наиболее эффективные опции лечения, включающие малоинвазивные гибридные технологии. Катетерная абляция, являясь малоинвазивной процедурой, остается золотым стандартом лечения пациентов с изолированной ФП в отсутствии показаний к хирургическому лечению клапанной патологии и/или коронарной патологии и может являться первой линией терапии (класс рекомендаций Ib, уровень C). Целесообразность хирургической абляции ФП, превосходящей по эффективности катетерные методы, следует рассматривать у больных, которым выполняются операции на сердце (IIa, A). Изолированная хирургическая абляция по поводу ФП является вариантом лечения в случаях, когда пациент имеет предпочтение по выбору хирургического метода, имеет в анамнезе одну или более попыток катетерной абляции или последняя для него не показана (IIb C). Гибридный малоинвазивный подход, включающий ТСА и сочетающий преимущества катетерной и хирургической абляции, представляется перспективным способом лечения пациентов с ФП, требующим дальнейшего изучения в рамках регистров и рандомизированных исследований. Од-

нако отсутствие достаточной доказательной базы, касающейся эффективности и безопасности метода ТСА ФП, не позволяет сделать окончательных выводов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. *Moreira W., Timmermans C., Wellens Hein J. J., Mizusawa Yu., Philippens S., Perez D.* et al. Type Atrial Flutter Be a Sign of an Arrhythmogenic Substrate in Paroxysmal Atrial Fibrillation? *Circulation*. 2007; 116: 2786–2792.
2. *Gage B. F., Waterman A. D., Shannon W., Boechler M., Rich M. W., Radford M. J.* Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA*. 2001; 285 (22): 2864–2870.
3. *Chen Y. J., Chen S. A.* Electrophysiology of pulmonary veins. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2006; 17: 220–224.
4. *La Meir M.* Surgical options for treatment of atrial fibrillation. *Ann. Cardiothorac. Surg.* 2014; 3 (1): 30–37. DOI: 10.3978/j.issn.2225-319X.2014.01.07.
5. *Stiles M. K., John B., Wong C. X.* et al. Paroxysmal lone atrial fibrillation is associated with an abnormal atrial substrate. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009; 53: 1182–1191.
6. *Chen P. S., Tan A. Y.* Autonomic nerve activity and atrial fibrillation. *Heart. Rhythm.* 2007; 4: 61–64.
7. *Oral H., Pappone C., Chugh A., Good E., Bogun F., Pelosi F.* et al. Circumferential pulmonary-vein ablation for chronic atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354: 934–941.
8. *Wijffels M. C., Kirchhof C. J., Dorland R., Allessie M. A.* Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation*. 1995; 92: 1954–1968.
9. *Pison L., Dagues N., Lewalter T., Proclemer A., Marin-skis G., Blomström-Lundqvist C.* et al. Surgical and hybrid atrial fibrillation ablation procedures. *Europace*. 2012; 14: 939–941.
10. *Calkins H., Kuck K. H., Cappato R., Brugada J., Camm A. J., Chen S. A.* et al. 2012 HRS/EHRA/ECAS Expert Consensus Statement on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation: recommendations for patient selection, procedural techniques, patient management and follow-up, definitions, endpoints, and research trial design. *Europace*. 2012; 14: 528–606.
11. *Gelsomino S., Van Breugel H. N., Pison L., Parise O., Crijns H. J., Wellens F.* et al. Hybrid thoracoscopic and transvenous catheter ablation of atrial fibrillation. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2014; 45 (3): 401–407. DOI: 10.1093/ejcts/ezt385. Epub 2013 Jul 31.
12. *Mahapatra S., LaPar D. J., Kamath S., Payne J., Bilchick K. C., Mangrum J. M.* et al. Initial experience of sequential surgical epicardial-catheter endocardial ablation for persistent and long-standing persistent atrial fibrillation with long-term follow-up. *Ann. Thorac. Surg.* 2011; 91: 1890–1898.
13. *Muneretto C., Bisleri G., Bontempi L., Curnis A.* Durable staged hybrid ablation with thoracoscopic and percutaneous approach for treatment of long-standing atrial fibrillation: a 30-month assessment with continuous monitoring. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2012; 144: 1460–1465.
14. *Bisleri G., Rosati F., Bontempi L., Curnis A., Muneretto C.* Hybrid approach for the treatment of long-standing persistent atrial fibrillation: electrophysiological findings and clinical results. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2013; 44: 919–923.

15. Calkins H., Brugada J., Packer D. L., Cappato R., Chen S. A., Crijns H. J. et al. HRS/ EHRA/ECAS expert Consensus Statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: Recommendations for personnel, policy, procedures and follow-up. A report of the Heart Rhythm Society (HRS) Task Force on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. *Heart. Rhythm. Res.* 2007; 4: 816–861. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/europace/eum120>.

16. Pokushalov E., Romanov A., Artyomenko S., Baranova V., Losik D., Bairamova S. et al. Cryoballoon Versus Radiofrequency for Pulmonary Vein Re-Isolation After a Failed Initial Ablation Procedure in Patients with Paroxysmal Atrial Fibrillation. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2013; 24 (3): 274–279. DOI: 10.1111/jce.12038.

17. Wann L. S., Curtis A. B., Ellenbogen K. A., Mark Estes N. A., Ezekowitz M. D., Jackman W. M. et al. 2011 ACCF/ AHA/ HRS Focused Update on the Management of Patients With Atrial Fibrillation (Update on Dabigatran) A Report of the American College of Cardiology Foundation/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation.* 2011; 123: 1144–1150. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/CIR.0b013e31820f14c0>.

18. Елесин Д. А., Романов А. Б., Туров А. Н., Шабанов В. В., Стенин И. Г., Якубов А. А. и др. Радиочастотная абляция пароксизмальной и длительно-персистирующей форм фибрилляции предсердий: однолетний период наблюдения с помощью непрерывного подкожного мониторинга. *Вестник аритмологии.* 2011; 63: 5–11.

Elesin D. A., Romanov A. B., Turov A. N., Shabanov V. V., Stenin I. G., Jakubov A. A. i dr. Radiochastotnaja ablacija

paroksizmal'noj i dlitel'no-persistirujushhej form fibrilljaciej predserdij: odnoletnij period nabljudenija s pomoshh'ju nepre-ryvnogo podkozhnogo monitorirovanija. *Vestnik aritmologii.* 2011; 63: 5–11.

19. Boersma L. V., Castella M., van Boven W., Berruezo A., Yilmaz A., Nadal M. et al. Atrial fibrillation catheter ablation versus surgical ablation treatment (FAST): a 2 – center randomized clinical trial. *Circulation.* 2012; 3; 125 (1): 23–30. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.074047.

20. Krul S. P., Driessen A. H., van Boven W. J. Thoracoscopic video-assisted pulmonary vein antrum isolation, ganglionated plexus ablation, and periprocedural confirmation of ablation lesions: first results of a hybrid surgical – electrophysiological approach for atrial fibrillation. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* 2011; 4: 262–270.

21. Yilmaz A., Geuzebroek G. S., van Putte B. P. Completely thoracoscopic pulmonary vein isolation with ganglionic plexus ablation and left atrial appendage amputation for treatment of atrial fibrillation. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2010; 38: 356–360.

22. Мамчур С. Е., Горбунова Е. В., Щербинина Д. А., Романова М. П. Профилактика тромбоэмболических осложнений после катетерной абляции фибрилляции предсердий с помощью дабигатрана. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* 2014; 1: 59–66. DOI: 10.17802/2306-1278-2014-1-59-66.

Mamchur S. E., Gorbunova E. V., Shcherbinina D. A., Romanova M. P. Prevention of thromboembolic complications after atrial fibrillation catheter ablation using dabigatran. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2014; 1: 59–66. [In Russ.]. DOI: 10.17802/2306-1278-2014-1-59-66.

Статья поступила 30.08.2016

Для корреспонденции:
Тарасов Роман Сергеевич
 Адрес: 650002, Кемерово,
 Сосновый бульвар, 6
 Тел.: 8 (3842) 64-18-06
 E-mail: tarars@kemcardio.ru

For correspondence:
Tarasov Roman
 Address: 6, Sosnoviy blvd., Kemerovo,
 650002, Russian Federation
 Tel.: +7 (3842) 64-18-06
 E-mail: tarars@kemcardio.ru

УДК 616-005.8

МЕТОДЫ КАРДИОПРОТЕКЦИИ ПРИ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ВОПРОСА

И. Е. ВЕРЕЩАГИН¹, Р. С. ТАРАСОВ¹, Е. И. ВЕРЕЩАГИН², В. И. ГАНЮКОВ¹

¹ *Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний». Кемерово, Россия*

² *Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Новосибирск, Россия*

Самым эффективным методом восстановления кровотока при инфаркте миокарда является имплантация стента в инфаркт-связанную артерию. Восстановление кровотока в инфаркт-связанной артерии запускает процессы реперфузионного повреждения, тем самым увеличивая зону гибернации с последующим некротизированием миокарда. В настоящее время рассматриваются несколько методик, помогающих эффективно противостоять реперфузионному повреждению кардиомиоцитов. Механизмы прекодиционирования и посткодиционирования миокарда активно исследуются в последние десятилетия, при этом не сформирована общая концепция защиты миокарда. На наш взгляд фармакологическая защита миокарда может быть рассмотрена как современная методика, восстанавливающая тканевое дыхание на уровне митохондрий.

Ключевые слова: ИБС, реперфузионное поражение миокарда, ОИМ, прекодиционирование, посткодиционирование, кардиопротекция.

METHODS CARDIOPROTECTION IN MYOCARDIAL INFARCTION. CURRENT STATUS OF THE ISSUE

I. E. VERESHCHAGIN¹, R. S. TARASOV¹, E. I. VERESHCHAGIN², V. I. GANYUKOV¹

¹ *Federal State Budgetary Scientific Institution Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases. Kemerovo, Russia*

² *Novosibirsk state medical university Russian Ministry of Health. Novosibirsk, Russia*

The most efficient method of restitution of a blood-groove at a myocardial infarction is implantation of a stent in a heart attack the bound artery. Restitution of a blood-groove in a heart attack of the bound artery starts processes of reperfusion damage, thereby increasing a hibernation zone with the subsequent nekrosis of a myocardium. Now several techniques helping to resist efficiently to reperfusion damage of cardiomyocytс are considered. Mechanisms of a pre-conditioning and post-conditioning of a myocardium are actively investigated the last decades, at the same time the common concept of protection of a myocardium is not created. In our opinion pharmacological protection of a myocardium can be considered as the modern technique restoring fabric respirations at the level of mitochondrions.

Key words: Coronary artery disease, reperfusion damage of a myocardium, acute myocardial infarction, pre-conditioning, post-conditioning, cardioprotection.

Максимально раннее восстановление кровотока в инфаркт-связанной артерии (ИСА) является одним из наиболее эффективных способов ограничения зоны повреждения, минимизации последствий острого инфаркта миокарда (ОИМ), улучшения ближайшего и отдаленного прогноза [1, 2]. Однако само по себе восстановление кровотока в ИСА приводит к реперфузионному повреждению миокарда, но не полноценному восстановлению тканевого дыхания в зоне ишемии. В результате возможно развитие стойкой контрактуры мышечных волокон, приводящей к их некрозу [3, 4]. Следовательно, можно считать, что восстанов-

ление кровотока в ИСА, благоприятно влияя на клиническое течение и прогноз заболевания, может одновременно способствовать запуску нежелательных биохимических процессов, присущих реперфузии миокарда.

Результаты исследований последних лет свидетельствуют о том, что в значительной степени именно условия реперфузии, в отличие от ишемии, определяют, сохранит ли гибернирующий миокард жизнеспособность или подвергнется некрозу в силу механизмов летального реперфузионного повреждения. Это указывает на перспективность терапевтических подходов к защите миокарда от

негативного воздействия реперфузии, осуществляемых во время и после ишемии [5].

«Спящий» (гибернирующий) миокард (*hibernating myocardium*) и «оглушенный» миокард представляют собой особые формы дисфункции левого желудочка (ЛЖ) у больных с ишемической болезнью сердца (ИБС), характеризующие нефункционирующий, но жизнеспособный миокард.

Синдром «спящего» (гибернирующего) миокарда – это нарушение локальной сократимости и функции ЛЖ, обусловленное длительным и выраженным снижением коронарного кровотока, частично исчезающее после восстановления коронарного кровообращения или снижения потребности миокарда в кислороде. Термин предложил Rahimtoola (США) в 1984 году. Состояние гибернирующего миокарда принципиально отличается от дисфункции ЛЖ при стенокардии напряжения и у больных, перенесших инфаркт миокарда (ИМ). Согласно Rahimtoola [6], «гибернация миокарда – это тонкий механизм регуляции, адаптирующий функциональную активность миокарда к конкретным условиям кровоснабжения, то есть это защитная реакция страдающего сердца». По образному выражению Орие [7], «участки пораженного миокарда находятся как бы в уснувшем состоянии, но способны проснуться после восстановления кровотока». Имеются сообщения об особенностях метаболизма в миокарде при его гибернации [8]. Вначале в клетках миокарда снижается содержание макроэргических соединений – аденозинтрифосфата (АТФ) и креатинфосфата, метаболизм переходит на анаэробный путь, при этом в миокарде накапливается молочная кислота и нарастает ацидоз. При продолжающемся ограничении коронарного кровотока и гипоперфузии миокарда приблизительно через час уровень креатинфосфата восстанавливается, а содержание АТФ далее прогрессивно не снижается. Гибернация миокарда при стабильной стенокардии обнаруживается в 20 %, а при нестабильной – в 75 % случаев. При ОИМ гибернация может наблюдаться как вблизи зоны инфаркта, так и в более отдаленных участках миокарда. Таким образом, гибернация – это гипометаболическое состояние миокарда для сохранения энергии [9].

В развитии оглушенного миокарда в настоящее время учитывают «свободнорадикальную гипотезу» и «кальциевую теорию». Имеются данные, указывающие на большую роль в развитии состояния «оглушения» миокарда свободных радикалов кислорода (супероксида аниона, перекиси водорода, гидроксильного радикала). Установлено, что «оглушение» миокарда развивается в две ста-

дии: ишемического повреждения и реперфузионных повреждений, когда повреждение клеточного метаболизма происходит вследствие «респираторного взрыва» и утечки активных форм кислорода митохондриального происхождения. Очевидно, что ревазуляризация миокарда без сопутствующего восстановления окисления-фосфорилирования, то есть реактивации клеточного дыхания может привести к дальнейшему усугублению повреждения миокарда, но уже реперфузионному.

Для кальциевого обмена в оглушенном миокарде характерны следующие особенности: отсутствие выраженных изменений при электронной микроскопии и нормальный поток Ca^{++} . Однако контрактильный ответ миокардиальных волокон на ионы кальция снижен. Как было установлено, разобщение процессов возбуждения и сокращения происходило вследствие нарушения функции саркоплазматического ретикулума в ответ на гипоксию и снижение образования макроэргических соединений [10].

Вместе с тем при острой и хронической ишемии генез гибернирующего миокарда отличается. При хронической ишемии для гибернирующего миокарда типична аутофагия и перестройка энергетического метаболизма на фетальный паттерн с преимущественным окислением углеводов [11].

В настоящее время рассматриваются несколько методик, помогающих эффективно противостоять реперфузионным повреждениям кардиомиоцитов.

С. Е. Мигу с соавт. [12] в 1986 году на сердцах собак, находящихся под наркозом, неожиданно обнаружили, что повторные короткие эпизоды региональной ишемии адаптируют миокард к ишемии. Сейчас считается, что этот механизм может быть полезен частично в предотвращении оглушенности кардиомиоцитов и ИМ. Авторы этих исследований впервые назвали данный феномен ишемическим прекодиционированием и оценили его как кардиопротективный механизм, в частности, в отношении развития ишемических поражений миокарда во время реперфузий [12, 13].

Последующие исследования показали, что кондиционирование (приспособительная подготовка) сердца к противодействию поражающим эффектам, вызванным ишемией и реперфузией, может быть обусловлено применением разных механических и фармакологических подходов [14].

Прекодиционирование миокарда

Механизмы локального ишемического прекодиционирования миокарда включают три последовательных этапа: триггерную стадию, стадию внутриклеточной передачи сигнала и стадию ре-

ализации защитного эффекта. Триггерная стадия характеризуется накоплением в миокарде биологически активных веществ (аденозина, брадикинина, катехоламинов и др.), связывающихся со специфическими рецепторами на сарколемме кардиомиоцита и запускающих внутриклеточный каскад передачи сигнала. Внутриклеточная передача сигнала осуществляется путем активации связанных с G-белками протеинкиназ. Наконец, реализация защитного эффекта предполагает осуществление гипотетической клеточной энергосберегающей программы, молекулярные механизмы которой пока остаются неизвестными. Конечным эффектом ишемического прекондиционирования считались митохондриальные чувствительные к АТФ калиевые каналы, активация которых непосредственно ведет к росту устойчивости миокарда к ишемии. Однако этот взгляд в последнее время подвергается серьезной критике, и конечный эффектор кардиопротективных воздействий до сих пор не установлен [15].

Фармакологическое пре- и посткондиционирование миокарда

Оказалось, что реперфузия миокарда в ходе ишемического прекондиционирования или посткондиционирования воздействует на сходные метаболические пути сигналинга, включая рецепторы клеточной поверхности, разнообразные протеинкиназные каскады, как киназный путь, защищающий от реперфузионного поражения передачу сигнала благодаря окислительно-восстановительным реакциям, поры митохондриальной проницаемости. Это заключение опирается на данные, полученные на животных и с клеточными моделями [16].

В результате ишемического прекондиционирования улучшается энергетическое состояние ишемизированных кардиомиоцитов, уменьшается их перегрузка ионами Ca^{2+} , снижается повреждение митохондриальных мембран и сарколеммы. Это обеспечивает лучшее выживание миокарда в условиях сниженного обеспечения энергетическими субстратами и кислородом [17].

Существует ряд препаратов, которые могут способствовать снижению реперфузионных осложнений и увеличивать сократительную способность кардиомиоцитов при инфаркте миокарда.

Левосимендан

Согласно дефиниции Реестра лекарственных средств Российской Федерации, левосимендан (симдакс) является негликозидным кардиотоническим лекарственным средством, обладающим ва-

зодилатирующими свойствами [18]. К основным механизмам действия левосимендана относят увеличение чувствительности сократительных белков кардиомиоцитов к кальцию и способность открывать АТФ-зависимые калиевые каналы в гладких мышцах сосудистой стенки [19]. Левосимендан стабилизирует активную кальций-индуцированную конформацию тропонина С-белка, запускающего каскад сокращения миофибрилл. Благодаря этому в конечном итоге продлевается связь миозиновых мостиков с актином и, как следствие, возрастает сила сокращения. Сократительный аппарат кардиомиоцита сенситизирован только в систолу; в диастолу, когда концентрация кальция снижается, левосимендан диссоциирует с сердечным тропонином С, и процесс расслабления миокарда не нарушается. Более того, усиление инотропной функции не сопровождается существенным ростом потребности миокарда в кислороде [20]. В рекомендуемом диапазоне доз препарат не вызывает увеличения содержания внутриклеточного кальция.

В клинических исследованиях показана целесообразность применения левосимендана для краткосрочного лечения острой декомпенсации тяжелой хронической СН (ишемической и неишемической этиологии), а также острой сердечной недостаточности после недавно перенесенного ИМ. Получены положительные результаты при изучении гемодинамического эффекта после операций на сердце. Левосимендан сочетается со всеми препаратами, применяемыми при лечении СН, и, в отличие от добутамина, его терапевтическая эффективность не уменьшается при одновременном использовании β -адреноблокаторов. Некоторые авторы приписывают левосимендану кардиопротекторный эффект за счет его способности активировать митохондриальные АТФ-зависимые калиевые каналы кардиомиоцита. Активация этих каналов рассматривается как возможный механизм противодействия пероксид-индуцированной гибели кардиомиоцитов в момент острой ишемии [21]. В эксперименте именно блокада АТФ-зависимых калиевых каналов митохондрий препятствовала кардиопротекторному действию левосимендана.

Markus et al. (2012) сравнили внутривенный и интракоронарный пути введения левосимендана на модели свиного сердца и сделали заключение, что левосимендан, введенный интракоронарно, в большей степени снижает апоптоз клеток в острую фазу ишемии – реперфузии после искусственного кровообращения и кардиоплегической остановки сердца. Оба способа введения левосимендана снижали выраженность апоптоза кардиомиоцитов, однако предоперационное внутривен-

ное введение левосимендана сказалось на лучшей систолической функции ЛЖ, по данным ЭХОКГ, и снижении площади оглушенного миокарда [22].

В исследовании, проводимом на изолированных сердцах крыс, изучали кардиопротективный эффект посткондиционирования раствора «Кустодиол» vs группа с использованием растворов «Кустодиол» + «Левосимендан», авторы получили результаты, свидетельствующие о наличии кардиопротективного эффекта посткондиционирования левосименданом в отношении длительно ишемизированного миокарда, в сравнении с кустодиолом. Данный эффект проявлялся в сохранности клеточного дыхания и окислительного фосфорилирования, что находило свое отражение в снижении степени реперфузионного повреждения миокарда. В конечном счете это обусловило восстановление функциональных показателей сердечной мышцы до исходных значений [23].

β-блокаторы

Гипотеза, что β-блокаторы могут ограничивать зону некроза миокарда, была предложена давно, но их кардиопротекторный потенциал в лечении пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST оставался спорным [24]. Исследования, выполненные на крупных животных с моделью ОИМ, показывают, что введение β1-селективного блокатора метопролола значительно уменьшает размер инфаркта, но только при внутривенном введении до реперфузии [25, 26].

В процессе крупного рандомизированного исследования по оценке влияния метопролола на инфарцированный миокард ученые пришли к выводу, что внутривенное применение β-блокатора положительно влияет на фракцию выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), при этом отмечалось снижение уровня креатинкиназы в группе метопролола по сравнению с группой контроля. Также отмечалось снижение частоты желудочковых экстрасистол, атриовентрикулярных блокад и кардиогенного шока в течение первых 24 часов в группе с внутривенным введением метопролола 7,1 и 12,3 % соответственно [27].

После завершения исследования ASCOT (2008) и пересмотра Европейских рекомендаций (2009) в арсенале врача из доказательных бета-блокаторов сохранились карведилол, бисопролол, метопролол и небиволол (класс I, уровень B).

Статины

В настоящее время растет интерес к поиску препаратов, способных снизить реперфузионные повреждения и ингибировать воспалительные ре-

акции у пациентов с ОИМ перед и после стентирования. Статины не только снижают уровень липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), но и способны снизить уровень воспалительных факторов и улучшить функцию эндотелия [28–30].

T. Yamasaki, Y. Liu и др. показали, что применение статинов при гиперхолестеринемии может снизить частоту сердечно-сосудистых событий после чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) [31]. S. Peters и др. показали, что розувастатин значительно снижает уровень С-реактивного белка по сравнению с плацебо [32]. Также аторвастатин может увеличить уровень активности супероксиддисмутазы и уменьшить влияние активных форм кислорода, защищая миокардиальные клетки вовремя ишемии-реперфузии [33].

Авторы показали, что использование розувастатина может уменьшить ишемическо-реперфузионное повреждение миокарда, снизить уровень сывороточного мозгового натрийретического пептида и С-реактивного белка [34].

Для подтверждения эффектов розувастатина у пациентов с ОИМ, подвергнутых ЧКВ, необходимы рандомизированные исследования с длительным периодом наблюдения.

Фосфокреатин

Подробные экспериментальные и клинические исследования с 1970-х годов показали существенное снижение содержания фосфокреатина (ФК) при широком спектре патофизиологических состояний. Снижение внутриклеточной концентрации креатина (К) и ФК приводит к гиподинамическому состоянию миокарда и скелетной мускулатуры. Во многих экспериментальных и клинических исследованиях изучалась возможность улучшить функциональное состояние миокарда и скелетной мышечной ткани с помощью введения экзогенного ФК. Кроме того, многие экспериментальные исследования показали, что ФК играет две важные роли в регуляции энергетического обмена и состояния мышечной ткани: ФК поддерживает уровень АТФ и стабилизирует клеточные мембраны благодаря электростатическому взаимодействию с фосфолипидами. Кроме того, ФК снижает образование лизофосфолипидов в ишемизированном миокарде, защищает сарколемму кардиомиоцитов от ишемического повреждения, снижает частоту аритмий и повышает постишемическое восстановление сократительной функции [35].

Впервые кардиопротективное действие ФК установили Pargatt и Marshawas в 1970-х годах [36]. Они выявили, что в изолированных препаратах миокарда морской свинки острая ишемия приво-

дила к постепенному снижению силы и частоты сокращений, а экзогенный ФК позволяет изолированной сердечной мышце противостоять аноксии.

Woo et al. (2005) в модели ишемии миокарда с транзиторной коронарной окклюзией у крыс установили, что внутривенное введение ФК успешно предотвращает дисфункцию миокарда. У животных, получавших ФК, сохранялся существенно более высокий уровень АТФ в миокарде по сравнению с контрольной группой. Многие параметры гемодинамики, такие как максимальное давление, ФВ ЛЖ, максимальная скорость прироста давления (dP/dt) в ЛЖ и ударная работа, в различные моменты исследования были существенно лучше, чем в контрольной группе; примечательно, что минимальная dP/dt ЛЖ (показатель расслабления в диастолу) также существенно улучшилась [37].

Применение ФК при ОИМ ни в одном исследовании не сопровождалось какими-либо существенными побочными эффектами. По данным Camilova et al., ФК безопасно сочетается с вазодилататорами, это взаимодействие улучшает их эффективность [38]. Необходимо заметить, что кардиопротективный эффект ФК впервые был показан в так называемую тромболитическую эру и подтвержден позднее в случаях первичной ангиопластики. В последние десятилетия стало ясно, что механическая реперфузия ИСА – самый эффективный метод сократить неблагоприятные последствия ИМ. Благодаря работам Иоселиани и др., было установлено, что интракоронарное введение ФК позволяет улучшить исход лечения. Эти авторы в рандомизированном исследовании показали, что интракоронарное введение ФК во время ЧКВ при ОИМ существенно уменьшает объем некротизированного миокарда. Об этом свидетельствует достоверно меньший подъем уровня тропонина I [39], что в свою очередь коррелирует с большей ФВ ЛЖ по сравнению с пациентами, не получавшими метаболической поддержки в острой фазе ИМ. Через шесть месяцев у пациентов, получавших ФК, отмечалась лучшая сократительная способность миокарда и реже диагностировалась постинфарктная аневризма ЛЖ.

Препараты на основе янтарной кислоты

В фундаментальной работе Н. А. Кребса [40] «Обзор преобразования энергии в живой материи» отмечено, что окисление сукцината является необходимым условием каталитического действия любой другой из карбоновых кислот. Мощность системы энергопродукции, замыкающейся на янтарной кислоте (ЯК), в сотни раз превосходит все другие системы энергообразования организма.

В дальнейшем было выяснено, что биохимическим эквивалентом гипоксии является изменение концентрации субстратов в основных метаболических путях клеток, а снижение энергопродукции в них является следствием нарушения фосфорилирующих процессов и химического синтеза энергии [41].

Важную роль в формировании СН играют расстройства метаболизма в ишемизированном миокарде, в частности дисбаланс процессов анаэробного и аэробного окисления глюкозы и повышенная интенсивность свободнорадикального окисления липидов [42].

В связи с этим представляется патогенетически обоснованным применение в лечебном процессе препаратов, уменьшающих потребность миокарда в кислороде и восстанавливающих функциональную активность клетки. В современную кардиологическую практику прочно вошли так называемые кардиоцитопротекторы, в том числе препараты ЯК (реамберин и мексикор). Механизм кардиопротективного действия этих препаратов связывают с их способностью ускорять кругооборот цикла трикарбоновых кислот и тем самым увеличивать энергообеспечение клеток, а также со способностью ЯК поглощаться через альтернативный метаболический путь сукцинатоксидазной системы в условиях гипоксии. Универсальность метаболического действия позволяет применять препараты ЯК при различной сердечно-сосудистой патологии – от хронической сердечной недостаточности до ОИМ [43].

Еще одним известным эффектом ЯК является ее антиоксидантное действие. Накопление в клетке продуктов перекисного окисления липидов приводит к повреждению мембран клетки и нарушению электролитного трансмембранного транспорта. Сукцинат, таким образом, способствует уменьшению проявлений оксидативного стресса.

Немаловажное значение имеет способность данного субстрата увеличивать проницаемости клеточных мембран для интермедиатов цикла Кребса и повышать резистентность окислительных систем митохондрий к гипоксии в условиях «загрузки» их субстратами цикла Кребса [44]. При экспериментальной острой гипоксии показаны антигипоксическая и антиоксидантная активность янтарной кислоты [45], что позволяет отнести препараты на основе данного митохондриального субстрата к так называемым субстратным антигипоксантам.

Реамберин вызывает снижение уровня лактата и создает оптимальные условия для восстановительного карбоксилирования пирувата с превра-

щением его в малат [46]. Экзогенная янтарная кислота способна воздействовать на скорость восстановления тканевого дыхания путем активизации клеточных механизмов [47].

Раннее использование реамберина в качестве стартового инфузионного раствора приводит к положительным изменениям со стороны гемодинамики, возможно, вследствие снижения процессов липопероксидации, снижения токсического действия продуктов перекисного окисления липидов на мембраны кардиомиоцитов [48] и к более быстрому восстановлению сократительной функции сердца.

Заключение

На современном этапе кардиоцитопротекция является перспективным направлением в лечении сердечно-сосудистых заболеваний. В связи с относительной «молодостью» этой группы препаратов, они, в отличие от классических антиангинальных средств, пока не обладают столь внушительной доказательной базой, однако имеющиеся в настоящее время результаты их клинической эффективности и фактическое отсутствие у них серьезных побочных эффектов свидетельствуют о перспективности применения кардиоцитопротекторов в составе комплексной терапии при лечении различных форм ИБС, в том числе острых состояний. Необходимы новые рандомизированные исследования, подтверждающие эффективность методов кардиопротекции и ограничения реперфузионных нарушений.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Иоселиани Д. Г., Филатов А. А., Роган С. В. и др. Восстановление кровотока в инфарктотетственной венечной артерии при остром инфаркте миокарда: эффективно или только эффектно? Международный журнал интервенционной кардиоангиологии. 2003; 1: 33.
2. Ioseliani D. G., Filatov A. A., Rogan S. V. i dr. Vosstanovlenie krovotoka v infarktotvetstvennoj venechnoj arterii pri ostrom infarkte miokarda: jeffektivno ili tol'ko jeffektivno? Mezhdunarodnyj zhurnal intervencionnoj kardioangiologii. 2003; 1: 33.
3. Биленко М. В. Теоретические и экспериментальные обоснования применения антиоксидантной терапии для профилактики острых ишемических повреждений в органах. М.; 1982.
4. Bilenko M. V. Teoreticheskie i jeksperimental'nye obosnovanija primenenija antioksidantnoj terapii dlja profilaktiki ostryh ishemicheskikh povrezhdenij v organah. Moscow; 1982.
5. Шахнович Р. М. Оптимизация энергетического метаболизма у больных ишемической болезнью сердца. Русский Медицинский Журнал. 2001; 15: 14–19.
6. Shahnovich R. M. Optimizacija jenergeticheskogo metabolizma u bol'nyh ishemicheskoy bolezni'ju serdca. Russkij Medicinskij Zhurnal. 2001; 15: 14–19.
7. Kloner R. A., Ganote C. E., Jennings R. B. The no-reflow phenomenon after temporary coronary occlusion in the dog. J. Clin. Invest. 1974; 54: 1496–1508.
8. Еременко А. А., Колпаков П. Е., Бабаев М. А., Ревуненков Г. В., Фоминых М. В. Применение левосимендана у кардиохирургических больных с хронической сердечной недостаточностью. Анестезиология и реаниматология. 2010; 2: 24–27.
9. Eremenko A. A., Kolpakov P. E., Babaev M. A., Revunenkov G. V., Fominyh M. V. Primenenie levosimendana u kardiohirurgicheskikh bol'nyh s hronicheskoy serdechnoj nedostatochnost'ju. Anestezilogija i reanimatologija. 2010; 2: 24–27.
10. Shahbudin H., Rahimtoola M. B. Concept and evaluation of hibernating myocardium. J. Annual. Review. of Medicine. 1999; 50: 75–86.
11. Opie L. H. Cardiac metabolism in ischemic heart disease. Arch. Mal. Coeur. Vaiss. 1999; 92 (12): 1755–1760.
12. Pantely G. A., Bristow J. D. Hibernating myocardium: a hypometabolic state for energy conservation. Basic. Res. Cardiol. 1995; 90 (1): 23–25.
13. Hochachka P. W. Metabolic arrest. Intensive. Care. Med. 1986; 12 (3): 127–133.
14. Dawn B., Xuan Y. T., Qiu Y., Takano H., Tang X. L., Ping P. et al. Bifunctional role of protein tyrosine kinases in late preconditioning against myocardial stunning in conscious rabbits. Circ. Res. 1999; 85 (12): 1154–1163.
15. Slezak J., Tribulova N., Okruhlicova L., Dhingra R., Bajaj A., Freed D. et al. Hibernating myocardium: pathophysiology, diagnosis, and treatment. Can. J. Physiol. Pharmacol. 2009; 87 (4): 252–265. DOI: 10.1139/Y09-011.
16. Murry C. E., Jennings R. D., Reimer K. A. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. Circulation. 1986; 74 (5): 1122–1136.
17. Kloner R. A., Jennings R. B. Consequences of brief ischemia: stunning, preconditioning, and their clinical implications: Part I. Circulation. 2001; 104 (24): 2981–2989.
18. Kharbada R. K. Cardiac conditioning: a review of evolving strategies to reduce ischemia-reperfusion injury. Heart. 2010; 96: 1179–1186.
19. Шляхто Е. В., Галагудзе М. М., Нифонтов Е. М., Щербак Н. С. Острое ишемическое повреждение и защита миокарда. Руководство по атеросклерозу и ишемической болезни сердца (под ред. акад. Е. И. Чазова и др.). М.; 2007; 552–573.
20. Shlyakhto E. V., Galagudze M. M., Nifontov E. M., Shcherbak N. S. Sharp ischemic injury and protection of a myocardium. The guide to atherosclerosis and coronary heart disease (under the editorship of the academician E. I. Chazov et al.). Moscow; 2007; 552–573. [In Russ.].
21. Van Vunren D., Lochner A. Ischemic preconditioning: from bench to bedside. Cardiovasc. J. Afr. 2008; 19 (6): 311–320.
22. Havsenloy D. J., Ong S. B., Yellon D. M. The mitochondrial permeability transition pore as a target for preconditioning and postconditioning. Basic. Res. Cardiol. 2009; 104 (2): 189–202.
23. Явелов И. С. Клиническая эффективность сенситизатора кальция – представителя нового класса препаратов с положительным инотропным действием при сердечной недостаточности и инфаркте миокарда. Сердечная недостаточность. 2005; 1: 33–45.

- Javelov I. S.* Kliničeskaja jeffektivnost' sensitizatora kal'cija – predstavitelja novogo klassa preparatov s položitel'nyim inotropnym dejstviem pri serdečnoj nedostatočnosti i infarkte miokarda. *Serdechnaja nedostatočnost'*. 2005; 1: 33–45.
19. *Mouseev B. C.* Острая сердечная недостаточность. Новые возможности лечения с применением сенситизатора кальция левосимендана. М.; 2004.
- Moiseev V. S.* Ostraža serdechnaja nedostatočnost'. *Novye vozmožnosti lečenija s primeneniem sensitizatora kal'cija levosimendana*. Moscow; 2004.
20. Белоусов Ю. Б., Белоусов Д. Ю., Григорьев В. Ю., Бекетов А. С., Попова Н. Ю., Бойко Е. А. и др. Фармакоэкономический анализ применения левосимендана у больных с тяжелой декомпенсированной хронической сердечной недостаточностью. *Сердечная недостаточность*. 2006; 1: 32–38.
- Belousov Ju. B., Belousov D. Ju., Grigor'ev V. Ju., Beke-tov A. S., Popova N. Ju., Bojko E. A.* i dr. Farmakojekonomičeskij analiz primeneniya levosimendana u bol'nyh s tjaželoj dekompensovannoj hroničeskoj serdečnoj nedostatočnost'ju. *Serdechnaja nedostatočnost'*. 2006; 1: 32–38.
21. *Papp Z., Csapó K., Pollesello P., Haikala H., Edes I.* Pharmacological mechanisms contributing to the clinical efficacy of levosimendan. *Cardiovasc. Drug. Rev.* 2005; 23 (1): 71–98.
22. *Malmberg M., Vähäsilta T., Saraste S., Kosken-vuo J. W., Pärkkä J. P., Leino K.* Intracoronary Levosimendan during Ischemia Prevents Myocardial Apoptosis. *Frontiers in Physiology*. 2012; 3: 17. DOI: 10.3389/fphys.2012.00017.
23. *Григорьев Е. В., Торопова Я. Г., Плотников Г. П., Крутицкий С. С., Шукевич Д. Л., Салмин В. В.* и др. Фармакологическая кардиопротекция при реперфузии изолированного сердца. *Анестезиология и реаниматология*. 2015; 2: 12–16.
- Grigor'ev E. V., Toropova Ja. G., Plotnikov G. P., Krutickij S. S., Shukevich D. L., Salmin V. V.* i dr. Farmakologičeskaja kardioprotekcija pri reperfuzii izolirovannogo serdca. *Anesteziologija i reanimatologija*. 2015; 2: 12–16.
24. Metoprolol in Acute Myocardial Infarction (MIAMI): a randomised placebo-controlled international trial: the MIAMI Trial Research Group. *Eur. Heart. J.* 1985; 6: 199–226.
25. *Ibanez B., Prat-González S., Speidl W. S., Vilahur G., Pinero A., Cimmino G.* et al. Early metoprolol administration before coronary reperfusion results in increased myocardial salvage: analysis of ischemic myocardium at risk using cardiac magnetic resonance. *Circulation*. 2007; 115: 2909–2916.
26. *Ibanez B., Cimmino G., Prat-González S., Vilahur G., Hutter R., García M. J.* et al. The cardioprotection granted by metoprolol is restricted to its administration prior to coronary reperfusion. *Int. J. Cardiol.* 2011; 147: 428–432.
27. *Ibanez B., Macaya C., Sánchez-Brunete V., Pizarro G., Fernández-Friera L., Mateos A.* et al. Effect of early metoprolol on infarct size in ST-segment-elevation myocardial infarction patients undergoing primary percutaneous coronary intervention: the Effect of Metoprolol in Cardioprotection during an Acute Myocardial Infarction (METOCARD-CNIC) trial. *Circulation*. 2013; 128 (14): 1495–1503. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.003653.
28. *Kim M. J., Jeon D. S., Gwon H. C., Kim S. J., Chang K., Kim H. S.* et al. Current statin usage for patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention: multicenter survey in Korea. *Clin. Cardiol.* 2012; 35: 700–706. DOI: 10.1002/clc.22038.
29. *Jeong H. C., Ahn Y., Hong Y. J.* Statin therapy to reduce stent thrombosis in acute myocardial infarction patients with elevated high-sensitivity C-reactive protein. *Int. J. Cardiol.* 2013; 167: 1848–1853.
30. *Ozacmak V. H., Sayan H., Igdem A. A., Cetin A., Ozacmak I. D.* Attenuation of contractile dysfunction by atorvastatin after intestinal ischemia reperfusion injury in rats. *Eur. J. Pharmacol.* 2007; 562: 138–147. DOI: 10.1016/j.ejphar.2007.01.061.
31. *Liu Y., Su Q., Li L.* Efficacy of short-term high-dose atorvastatin pretreatment in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention: a meta-analysis of nine randomized controlled trials. *Clin. Cardiol.* 2013; 36: 41–48.
32. *Peters S. A., Palmer M. K., Grobbee D. E.* C-reactive protein lowering with Rosuvastatin in the METEOR study. *J. Intern. Med.* 2010; 268: 155–161.
33. *Chen M., Li H., Wang Y.* Protection by atorvastatin pretreatment in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention is associated with the lower levels of oxygen free radicals. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2013; 62: 320–324.
34. *Fangyong J., Jin Yang, Linchao Zhang., Rongshan Li., Luan Zhuo., Liping Sun.* et al. Rosuvastatin Reduces Ischemia-Reperfusion Injury in Patients With Acute Coronary Syndrome Treated With Percutaneous Coronary Intervention. *Clin. Cardiol.* 2014; 37 (9): 530–535.
35. *Pool P. E., Spann J. F. Jr., Buccino R. A., Sonnenblick E. H., Braunwald E.* Myocardial high-energy phosphate stores in cardiac hypertrophy and heart failure. *Circ. Res.* 1967; 21: 365–375.
36. *Parratt J. R., Marshall R. J.* The response of isolated cardiac muscle to acute anoxia: protective effect of adenosine triphosphate and creatine phosphate. *J. Pharm. Pharmacol.* 1974; 26: 427–433.
37. *Woo Y. J., Grand T. J., Zentko S., Cohen J. E., Hsu V., Atluri P.* et al. Creatine phosphate administration preserves myocardial function in a model of off-pump coronary revascularization. *J. Cardiovasc. Surg.* 2005; 46: 297–305.
38. *Camilova U. K., Katsenovich R. A., Kostco S. Z.* Combined use of creatine phosphate and nifedipine for treatment of patients with acute myocardial infarction. *Curr. Ther. Res.* 1991; 50: 591–598.
39. *Иоселиани Д. Г., Колединский А. Г., Кучкина Н. В.* Ограничивает ли внутрикоронарное введение фосфокреатина реперфузионное повреждение миокарда при ангиопластике инфарктотетственной коронарной артерии в остром периоде инфаркта миокарда? *Международный журнал интервенционной кардиологии*. 2006; 11: 10–16.
- Ioseliani D. G., Koledinskij A. G., Kuchkina N. V.* Ogranichivaet li vnutrikoronarnoe vvedenie fosfokreatina reperfuzionnoe povrezhdenie miokarda pri angioplastike infarktotetstvennoj koronarnoj arterii v ostrom periode infarkta miokarda? *Mezhdunarodnyj zhurnal intervencionnoj kardiologii*. 2006; 11: 10–16.
40. *Krebs H. A., Kornberg H. L., Burnon K.* A survey of the energy transfor mations in living matter. *Ergeb. Physiol.* 1957; 49: 212–298. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/BF02269485>. PMID: 13609573.
41. *He W., Miao F. J., Lin D. C., Schwandner R. T., Wang Z., Gao J.* et al. Citric acid cycle intermediates as ligands for or-

phan G proteincoupled receptors. Nature. 2004; 429 (6988): 188–193.

42. Colucci W. S., Braunwald E., Patophysiology of heart failure. Braunwald's heart disease. A textbook of cardiovascular medicine, 7th ed. Elsevier Saunders, Philadelphia. 2005; 509–538.

43. Афанасьев В. В. Клиническая фармакология реамберина (очерк). СПб.; 2005.

Afanas'ev V. V. Klinicheskaja farmakologija reamberina (ocherk). Sankt-Peterburg; 2005.

44. Кондрашова М. Н. Аппаратура и порядок работы при полярографическом измерении дыхания митохондрий. Руководство по изучению биологического окисления полярографическим методом. М.; 1973.

Kondrashova M. N. Apparatura i porjadok raboty pri poljarograficheskom izmerenii dyhanija mitohondrij. Rukovodstvo po izucheniju biologicheskogo okislenija poljarograficheskim metodom. Moscow; 1973.

45. Зарубина И. В. Современные представления о патогенезе гипоксии и ее фармакологической коррекции. Обзоры по клин. фармакологии и лекарств. терапии. 2011; 9 (3): 31–48.

Zarubina I. V. Sovremennye predstavlenija o patogeneze gipoksii i ee farmakologicheskoj korrekcii. Obzory po klin. farmakologii i lekarstv. terapii. 2011; 9 (3): 31–48.

46. Оболенский С. В. Реамберин – новое средство для инфузионной терапии в практике медицины критических состояний. Методические рекомендации по медицинским аспектам применения нового средства инфузионной терапии 1,5 % раствора реамберина. СПб.; 2002.

Obolenskij S. V. Reamberin – novoe sredstvo dlja infuzionnoj terapii v praktike mediciny kriticheskikh sostojanij. Metodicheskie rekomendacii po medicinskim aspektam primenenija novogo sredstva infuzionnoj terapii 1,5 % rastvora reamberina. Sankt-Peterburg; 2002.

47. Лазарев В. В., Ермолаева К. Р., Кочкин В. С. и др. Влияние сукцинатсодержащего инфузионного раствора на функцию клеточных структур в периоперационном периоде у детей. Общая реаниматология. 2015; 1: 33–38.

Lazarev V. V., Ermolaeva K. R., Kochkin V. S. i dr. Vlijanie suksinatsoverzhashhego infuzionnogo rastvora na funkciju kletochnyh struktur v perioperacionnom periode u detej. Obshhaja reanimatologija. 2015; 1: 33–38.

48. Сидоренко Г. И. Фармакологическая защита миокарда реамберином при коронарном шунтировании у пациентов с постинфарктной стенокардией. Терапевтический архив. 2011, 9: 35–40.

Sidorenko G. I. Pharmacological protection of a myocardium reamberiny at coronary shunting at patients with postinfarction stenocardia. Therapeutic. archive. 2011, 9: 35–40. [In Russ.].

Статья поступила 06.07.2016

Для корреспонденции:

Верещагин Иван Евгеньевич
Адрес: 650071, Кемерово,
ул. Окружная, 30, 132
Тел.: +7-913-311-550-17
E-mail: viev1984@gmail.com

For correspondence:

Vereshchagin Ivan
Address: Apt. 132, 30, Okrugnaya st.,
Kemerovo, 650071, Russian Federation
Tel.: +7-913-311-550-17
E-mail: viev1984@gmail.com

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КАРДИОЛОГИИ

ACTUAL ISSUES OF CARDIOLOGY

УДК 616.127-005.8

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ИНСУЛИНОПОДОБНОГО ФАКТОРА РОСТА-1 ПРИ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ

Г. Х. КАЮМОВА^{1,2}, В. А. РАЗИН²

¹ *Общество с ограниченной ответственностью «BM clinic» –
многопрофильная больница. Ульяновск, Россия*

² *Федеральное государственное образовательное учреждение высшего образования
«Ульяновский государственный университет». Ульяновск, Россия*

Цель. Анализ уровней инсулиноподобного фактора роста-1 (IGF-I) в плазме крови у пациентов с острым коронарным синдромом.

Материалы и методы. Определение концентраций IGF-I у 71 пациента с острым коронарным синдромом, в группах сравнения и контроля.

Результаты. IGF-I при инфаркте миокарда ниже, чем в группе сравнения. Повышение IGF-I при нестабильной стенокардии не имеет достоверных различий с группами контроля и сравнения. Самые высокие уровни IGF-I – в группе сравнения, самые низкие – в случаях летальности. Пациенты старшей возрастной группы имеют более низкие концентрации IGF-I и более низкие репаративные возможности для восстановления поврежденной сосудистой стенки и миокарда. В аспекте «сердечно-сосудистого континуума» репаративная роль IGF-I также определена при остром повреждении почек у пациентов с ОКС. Корреляция IGF-I с основными лабораторными показателями почек отражает системный характер воздействия белка, возможность расширенного спектра применения. IGF-I у пациентов с ОКС в первые 24 часа выступает как вектор летальности.

Выводы. IGF-I – новый высокочувствительный биохимический маркер сосудистого воспаления и повреждения, может применяться в лабораторной диагностике острого коронарного синдрома. Уровни IGF-I снижаются с увеличением возраста пациентов с ОКС. В аспекте «сердечно-сосудистого континуума» репаративная роль IGF-I носит системный характер, оказывая свое благоприятное воздействие на почки.

Ключевые слова: нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда, инсулиноподобный фактор роста-1, острый коронарный синдром, атеросклероз.

THE CLINICAL SIGNIFICANCE OF INSULIN-LIKE GROWTH FACTOR-1 IN ACUTE CORONARY SYNDROME

G. H. KAYUMOVA^{1,2}, V. A. RAZIN²

¹ *Public Limited Company BM Clinic. Ulyanovsk, Russia*

² *Federal State Educational Institution of higher Education Ulyanovsk State University.
Ulyanovsk, Russia*

Purpose. To analyze levels of insulin-like growth factor-1 (IGF-I) in plasma in patients with acute coronary syndrome.

Materials and methods. The identification of concentrations of IGF-I in 71 patients with acute coronary syndrome, comparison groups and control.

Results. IGF-I in myocardial infarction is lower than in the comparison group. Increased IGF-I in unstable angina pectoris has no significant differences with control groups and comparisons. The highest IGF-I levels in the comparison group, the lowest in cases of mortality. Patients older age group have lower concentrations of IGF-I and lower regenerative capabilities to repair damaged vascular wall and myocardium. In the aspect of the «cardiovascular continuum» reparative role of IGF-I is also defined for acute kidney injury in patients with ACS. Correlation of IGF-I with the basic laboratory parameters of renal system reflect the nature of the protein impact, an opportunity for an expanded range of applications. IGF-I in patients with ACS within the first 24 hours acts as a vector of mortality.

Conclusions. IGF-I is a new highly sensitive biochemical marker of vascular inflammation and damage, can be used in the laboratory diagnosis of acute coronary syndrome. IGF-I levels decline with increasing age of patients with ACS. In the aspect of the «cardiovascular continuum» reparative role of IGF-I is systemic in nature, exerting its beneficial effects on the kidneys.

Key words: unstable angina, myocardial infarction, insulin-like growth factor-1, acute coronary syndrome, atherosclerosis.

Введение

В России среди социально значимых заболеваний ССЗ занимают первое место, каждый 13-й гражданин страдает той или иной патологи-

ей сердца и сосудов. Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в России составляет 53 % от всех летальных исходов. Это один из наихудших показателей в мире, который во многом свя-

зан с образом жизни населения, распространенностью курения и плохой информированностью о необходимой профилактике. 2015 год в России был посвящен сердечно-сосудистым заболеваниям и их профилактике [1].

Эпидемиология ишемической болезни сердца (ИБС) охватывает и население молодого трудоспособного возраста, и пожилого, старческого возрастов. В последние десятилетия заболеваемость и смертность от ИБС не имеет значимых гендерных различий. Отмечена тенденция роста заболеваемости ИБС среди молодого населения в возрасте 30–40 лет с исходными формами в инфаркт миокарда [2, 3].

ИБС входит в группу заболеваний, которые принято называть «сердечно-сосудистый континуум». Взаимосвязь и обусловленность общего этиопатогенеза «сердечно-сосудистого континуума» предполагает общие стратификационные факторы риска инсульта и инфаркта, артериальной гипертензии и почечной недостаточности [4].

Профилактическая направленность современной кардиологии – поиск принципиально новых факторов риска и ранней диагностики сердечно-сосудистых заболеваний. Таким образом, были выявлены белковые факторы роста и повреждения при остром коронарном синдроме: ассоциированный с беременностью плазменный протеин-А (РАРР-А) и инсулиноподобный фактор роста-1 (IGF-I). РАРР-А и IGF-I представляют собой циркулирующие в крови белковые комплексы, повышение концентрации которых при ИБС свидетельствует о нестабильности атеросклеротических бляшек [5, 6].

РАРР-А – цинксодержащая матриксная металлопротеиназа, секреция которой происходит фибробластами при повреждении атеросклеротической бляшки, в последующем РАРР-А разрывает связи между инсулиноподобным фактором роста (IGF-I) и связывающим его белком, повышая биодоступность фактора [7, 8].

IGF-I – белок из семейства инсулиноподобных факторов роста, по структуре и функциям похожий на инсулин, способствует восстановлению поврежденных тканей, стимуляции неоангиогенеза и вазодилатации. Мутации гена IGF-I приводили к увеличению продолжительности жизни у лабораторных животных [9, 10].

Цель настоящего исследования – анализ уровня IGF-I в плазме крови у больных с острым коронарным синдромом, выявление клинического и прогностического значения IGF-I у пациентов с острым коронарным синдромом.

Материалы и методы

В исследование был включен 71 пациент (47 мужчин, 24 женщин) в возрасте от 40 до 70 лет с острым коронарным синдромом (ОКС). Средний возраст составил $57 \pm 8,5$ года. Всем больным проводилось комплексное обследование, предусмотренное стандартами медицинской помощи больным с ОКС. Кроме того, в плазме крови пациентов определялись уровни IGF-I. Забор крови производился в момент поступления пациента, до верификации диагноза, в количестве 5 мл путем венопункции. Исследуемые образцы подвергались центрифугированию при 1500 об/мин в течение 15 мин при температуре 20 °С; плазму крови отбирали и хранили при температуре –20 °С. Лабораторный анализ производился в течение последующих нескольких дней. Концентрация IGF-I определялась иммуноферментным методом (ИФА) с помощью наборов фирмы Diagnostic Systems Laboratories (США). Референтные величины – 81–284 нг/мл.

Группу контроля составили 20 практически здоровых лиц, сопоставимых по возрасту и полу. Группу сравнения составили 40 пациентов с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца (стабильные формы стенокардии). Группа контроля и группа сравнения также были исследованы на IGF-I.

Статистическая обработка материала проведена с помощью русифицированного пакета «Статистика 8.0». Для непрерывных величин рассчитывали средние величины, стандартные отклонения. Достоверность различий количественных признаков оценивалось при помощи t-критерия Стьюдента (при параметрическом распределении) и U-критерия Манна – Уитни (при непараметрическом распределении). Для определения взаимосвязей между количественными параметрами применялся корреляционный анализ с расчетом коэффициента корреляции Пирсона или Спирмена. Для сравнения качественных признаков использовался критерий χ^2 . Статистически значимыми считали различия, если вероятность абсолютно случайного их характера не превышала 5 % ($p < 0,05$).

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен этическими комитетами всех участвующих клинических центров. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Результаты

Сорок пациентов группы сравнения – пациенты с артериальной гипертензией, хронической ишемической болезнью сердца. Диагноз верифицирован согласно принятым стандартам, диспансерное наблюдение и лечение проводились амбулаторно.

Группа контроля – 20 человек, практически здоровые люди по итогам проведенного медицинского осмотра.

Группа исследования – 71 пациент при поступлении в стационар имели клинику острой коронарной патологии: в течение 24 часов – ангинозные боли, нестабильную гемодинамику, нарушения ритма сердца (табл. 1).

Таблица 1

Состав группы исследования

Клиника	Количество пациентов
ОКС с подъемом сегмента ST	37
ОКС без подъема сегмента ST	34
Острый инфаркт миокарда	44
Нестабильная стенокардия	27
Смерть от инфаркта миокарда	9
Досуточная летальность	8
Фибрилляция предсердий при поступлении	18
Перенесенный инфаркт миокарда в анамнезе	11

В основной группе в течение суточного мониторинга и лечения у 44 пациентов был верифицирован инфаркт миокарда (ИМ), у 27 – нестабильная стенокардия.

Диагноз ИМ был обоснован на клинических признаках, данных электрокардиографии – патологическом зубце Q, специфических изменениях сегмента ST; ультразвуковом исследовании сердца – снижении фракции выброса, сегментарном нарушении кинеза в миокарде; повышении в крови уровней тропонина I, креатинфосфокиназы фракции МВ (КФК-МВ), С-реактивного белка (СРБ), лактатдегидрогеназы 1-й фракции (ЛДГ1) (табл. 2).

Таблица 2

Сравнительный анализ маркеров некроза и воспаления у пациентов с острым инфарктом миокарда

Показатель	ОИМ (n=44)	ОИМ с зубцом Q (n=36)	ОИМ без зубца Q (n=8)
Возраст, лет	58,2±8,9	58,8±8,6	55,3±9,9
Тропонин, нг/мл	2,58±0,08	2,65±0,08	2,32±0,11
КФК МВ, ед/мл	125,81±30,18	142,44±36,33	51,0±9,48
ЛДГ-1, ед/мл	458,33±48,48	507,46±55,98	237,25±18,75
СРБ, ед/мл	11,1±1,5	12,71±1,70	3,86±1,53

В 27 случаях нестабильной стенокардии очаговых изменений на электрокардиограмме не выявлено, локальная сократимость, по данным ультразвуковой диагностики, не нарушена, повышения концентрации маркеров некроза миокарда в плазме не было.

Анализ IGF-I проводился во всех исследовательских группах и представлен в таблице 3.

Таблица 3

Сравнительный анализ IGF-I при ОКС с последующим исходом в конечные точки и в группах сравнения и контроля

Показатель	IGF-I, нг/мл	p
Группа контроля (n=20)	161,29±6,96	<0,0001
Группа сравнения (n=40)	173,63±8,26	₁ =0,0001
Нестабильная стенокардия (n=27)	179,68±44,09	₁ = 0,071 ₂ = 0,399
Острый инфаркт миокарда (n=44)	159,40±43,26	₁ = 0,847 ₂ = 0,043 ₃ = 0,061
Смерть от острого инфаркта миокарда (n=9)	126,06 ±15,12	₁ <0,0001 ₂ = 0,0001 ₃ <0,0001 ₄ <0,0001

Примечание. p₁ – сравнение с группой контроля, p₂ – сравнение с группой сравнения, p₃ – сравнение с нестабильной стенокардией, p₄ – сравнение с инфарктом миокарда.

Показатели IGF-I у пациентов с острым инфарктом миокарда составили 159,40±43,26 и были достоверно ниже, чем у пациентов группы сравнения (p₂=0,043), достоверно выше, чем в девяти случаях летального исхода от инфаркта миокарда (p₄<0,0001). Отмечено повышение уровней IGF-I в группе сравнения и у пациентов с нестабильной стенокардией. Уровни IGF-I у пациентов в группе сравнения были достоверно выше, чем в группе контроля (p₁=0,0001), и составили 173,63±8,26. Повышение концентраций IGF-I у пациентов с нестабильной стенокардией не имеет достоверных различий с группами контроля и сравнения. Достоверность повышения IGF-I при нестабильной стенокардии определяется в сравнительном анализе с уровнями IGF-I в девяти случаях летального исхода (p₃<0,0001), и как возможное повышение уровней IGF-I при нестабильной стенокардии рассматривается в случаях сравнения с IGF-I при инфаркте миокарда (p₃=0,061).

Ранее было отмечено, что IGF-I – белок, подобный инсулину, осуществляет регуляцию процессов роста и дифференциации клеток и тканей. Чтобы обосновать и объективно расширить био-

логическую роль IGF-I, в исследовании выделены следующие клинические аспекты – корреляции IGF-I с биологическими факторами, в частности с возрастом пациента с ОКС; IGF-I как вектор исхода ОКС в первые 24 часа; IGF-I – в системе «сердечно-сосудистый континуум».

Анализ уровней IGF-I при ОКС выявил наличие корреляции белка с возрастом пациента (рис. 1).

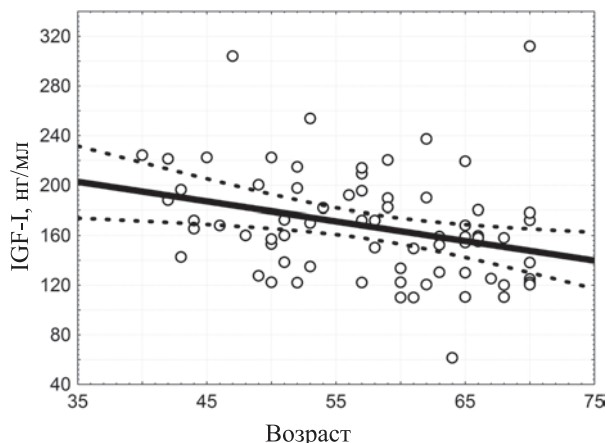


Рис. 1. Корреляция уровней IGF-I и возраста пациентов с ОКС

Уровни IGF-I имеют статистически значимые ($p < 0,05$) отрицательные связи средней степени с возрастом пациента ОКС ($r = -0,3$, $p = 0,015$) (рис. 1). В данном исследовании выявлено, что у пациентов старшей возрастной группы ослабление процессов восстановления тканей поврежденного миокарда, сосудистой стенки можно объяснить низкими концентрациями IGF-I как гуморального фактора роста.

Уровни IGF-I у пациентов с ОКС в первые 24 часа имеют важное клиничко-прогностическое значение. У пациентов с ОКС при благоприятном исходе уровни IGF-I составили $172,31 \pm 44,17$, а в восьми случаях досуточной летальности – $126,16 \pm 16,17$ (рис. 2).

Таким образом, IGF-I в восьми случаях досуточной летальности в 1,36 раза ниже, чем у пациентов с исходом в инфаркт миокарда или нестабильную стенокардию.

Принято считать, что ОКС с подъемом сегмента ST в первые 24 часа имеет наиболее неблагоприятный прогноз для жизни и здоровья. Сравнительный анализ IGF-I в двух подгруппах ОКС, согласно принятой классификации элевации сегмента ST, представлен на рисунке 3.

У 34 пациентов с ОКС без подъема сегмента ST уровни IGF-I составили $179,15 \pm 41,29$, что несколько выше, чем у 37 пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST – $156,15 \pm 44,78$. Концентрации

IGF-I у пациентов с ОКС без подъема сегмента ST приближены к показателям при нестабильной стенокардии – $179,68 \pm 44,09$ (табл. 3). Возможно предположение, что при доминировании IGF-I в 1,14 раза способствует наиболее благоприятному исходу ОКС без повреждения миокарда, без элевации сегмента ST на электрокардиограмме.

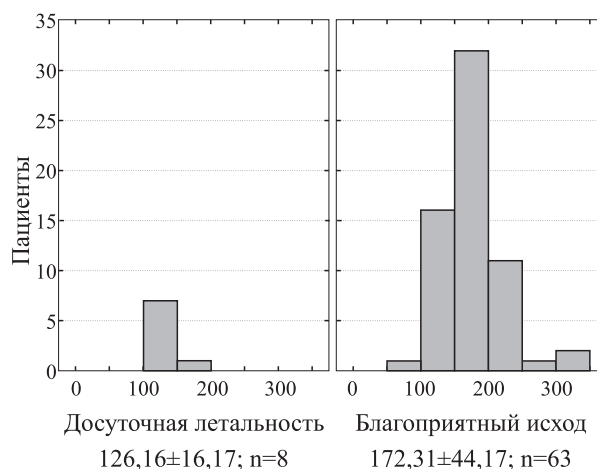


Рис. 2. Анализ IGF-I у пациентов с ОКС в первые 24 часа и в восьми случаях досуточной летальности от инфаркта миокарда

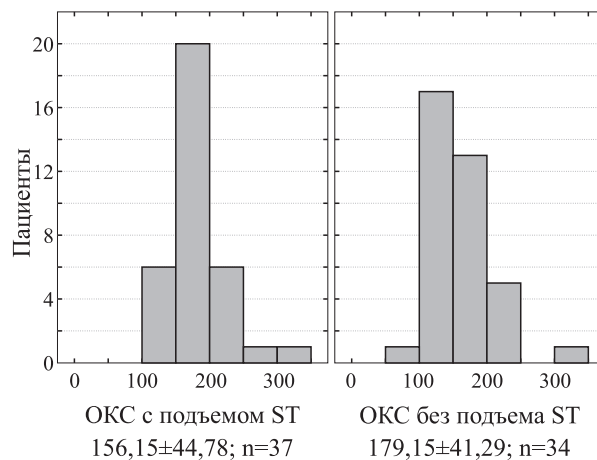


Рис. 3. Сравнительный анализ концентраций IGF-I у пациентов с ОКС с подъемом и без подъема сегмента ST

У 18 пациентов при поступлении проводилась медикаментозная, электроимпульсная кардиоверсии в виду фибрилляции предсердий. Уровни IGF-I у них были выше $186,78 \pm 59,14$, чем у 53 пациентов с синусовым ритмом на электрокардиограмме – $160,43 \pm 36,45$ (рис. 4).

На рисунке 4 представлены гистограммы IGF-I, концентрации IGF-I у пациентов с ОКС с фибрилляцией предсердий в 1,16 раза выше, чем у пациентов с синусовым ритмом на электрокардиограмме.

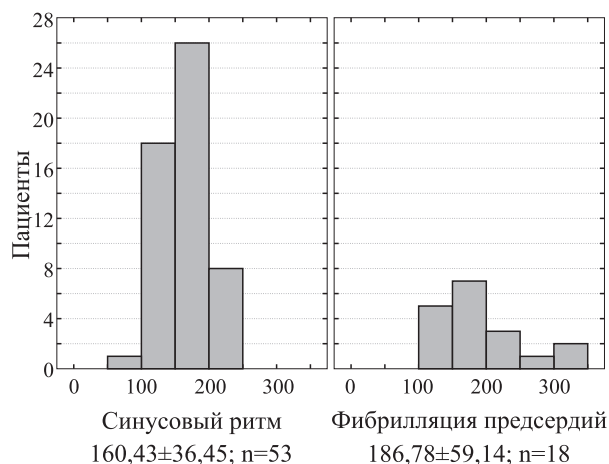


Рис. 4. Сравнительный анализ уровней IGF-I у пациентов с ОКС с фибрилляцией предсердий при поступлении

У 11 пациентов, в анамнезе которых перенесенный инфаркт миокарда, уровни IGF-I оказались ниже – $137,21 \pm 25,91$, чем у пациентов без очагового поражения миокарда ранее – $172,59 \pm 46,01$ (рис. 5).

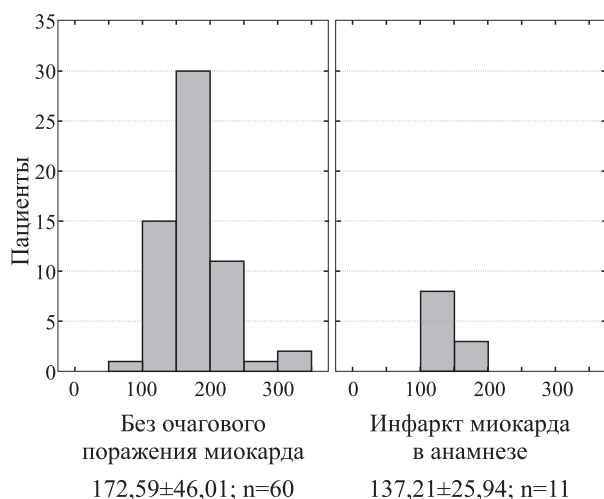


Рис. 5. Сравнительный анализ IGF-I у пациентов с ОКС по признаку очагового поражения миокарда в анамнезе

Таким образом, уровни IGF-I у пациентов без очагового поражения миокарда в анамнезе выше в 1,26 раза. Снижение уровней IGF-I при повторных сосудистых атаках возможно вследствие ослабления восстановительного потенциала уже поврежденных тканей.

В рамках «сердечно-сосудистого континуума» ОКС сопровождается множеством осложнений других органов и систем. В частности, вследствие нарушения гемодинамики и гипоперфузии почечных сосудов развивается острое повреждение почек (ОПП) (табл. 4).

Таблица 4

Сравнительный анализ уровней IGF-I и показателей функции почек у пациентов с острым коронарным синдромом

Показатель	ОКС (n=71)	Досуточная летальность (n=8)	Пациенты с благоприятным прогнозом для жизни (n=62)
Креатинин, мкмоль/л	97,84±23,01	102,55±26,19	97,16±22,67
Мочевина, ммоль/л	6,51±2,03	6,94±1,55	6,45±2,10
СКФ Cockcroft Cauld	85,36±28,42	79,33±26,25	86,24±28,82
СКФ EPI	72,07±21,05	64,44±17,01	73,17±21,47

Примечание. ОКС – острый коронарный синдром, СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

У всех пациентов группы исследования отмечено умеренное снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Согласно критериям RIFLE, ОПП в данном исследовании можно классифицировать как риск (повышение креатинина в 1,5 раза или снижение СКФ на 25 %). В восьми случаях летального исхода отмечены максимальные значения креатинина – $102,55 \pm 26,19$, мочевины – $6,94 \pm 1,55$ и минимальные значения СКФ по двум видам расчета.

Возможные корреляции IGF-I с основными показателями азотвыделительной функции почек у пациентов с ОКС приведены в таблице 5.

Таблица 5

Сравнительный анализ связей IGF-I с показателями функции почек у пациентов с острым коронарным синдромом

Показатель	ОКС (n=71)	Досуточная летальность (n=8)	Пациенты с благоприятным прогнозом для жизни (n=62)
Креатинин, мкмоль/л	r=0,40, p=0,0004	r=0,03, p=0,94	r=0,50, p=0,0001
Мочевина, ммоль/л	r=0,10, p=0,39	r=-0,03, p=0,93	r=0,23, p=0,13
СКФ Cockcroft Cauld	r=-0,22, p=0,05	r=0,30, p=0,46	r=-0,30, p=0,016
СКФ EPI	r=-0,21, p=0,06	r=0,22, p=0,58	r=-0,31, p=0,014

В 62 случаях благоприятного исхода ОКС имеет положительные корреляции средней степени IGF-I с креатинином (r=0,50, p=0,0001), аналогичные отрицательные связи средней степени IGF-I с СКФ Cockcroft Cauld и СКФ EPI (r=-0,30, p=0,016 и r=-0,31, p=0,014 соответственно) (рис. 6, 7).

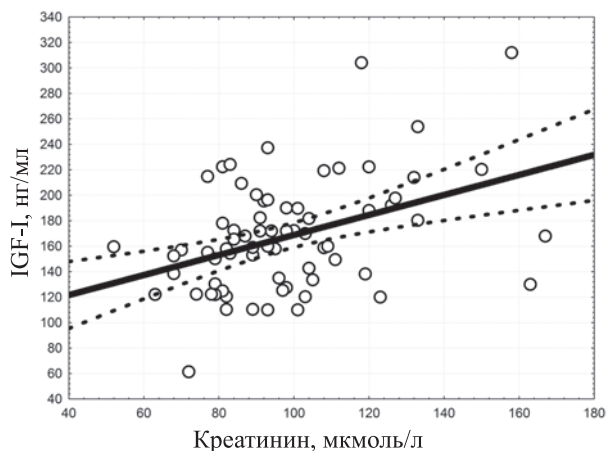


Рис. 6. Корреляция IGF-I с уровнями креатинина в 62 случаях благоприятного исхода ОКС

Как видно из представленного графика, уровни IGF-I имеют статистически значимые ($p < 0,05$) положительные связи средней степени с уровнями креатинина.

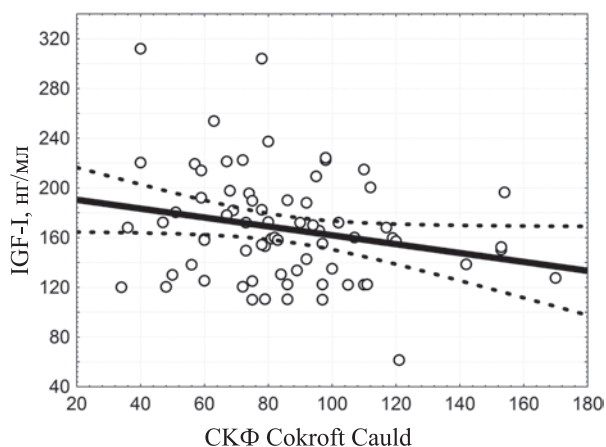


Рис. 7. Корреляция IGF-I с СКФ Cokroft Cauld у пациентов в 62 случаях благоприятного исхода ОКС

Как видно из представленного графика, уровни IGF-I имеют статистически значимые ($p < 0,05$) отрицательные связи средней степени с уровнями СКФ Cokroft Cauld.

Представленные корреляции IGF-I, а значит, и повышение концентраций белка у пациентов с благоприятным исходом также не противоречит основной биологической роли белка – белковый фактор роста с системным спектром действия.

Обсуждение

В современном стандарте неотложная кардиология стремится к открытию и внедрению новых маркеров лабораторной диагностики острого коронарного синдрома, отвечающих основным требованиям достоверности верификации диагноза, показательности в первые часы клинической ата-

ки, свойствами прогноза исхода заболевания. Лабораторные исследования IGF-I позволяют полно-масштабно увидеть картину острого коронарного синдрома уже в первые часы и предопределить прогноз заболевания [11, 12].

Стратификация риска исходов острого коронарного синдрома напрямую связана с уровнями IGF-I. Показатели IGF-I у пациентов с острым инфарктом миокарда достоверно ниже, чем у пациентов группы сравнения, и достоверно выше, чем в случаях летального исхода от инфаркта миокарда. Уровни IGF-I у пациентов в группе сравнения достоверно выше, чем в группе контроля. Повышение концентраций IGF-I у пациентов с нестабильной стенокардией не имеет достоверных различий с группами контроля и сравнения. Достоверное повышение IGF-I при нестабильной стенокардии определяется в сравнительном анализе с уровнями IGF-I в случаях летального исхода [13].

Уровни IGF-I у пациентов группы сравнения достоверно высокие, и немного выше, чем в группе контроля. Самые низкие уровни IGF-I оказались в случаях летального исхода, в 1,27 раза ниже, чем в группе контроля [14].

Репаративная роль IGF-I аналитически выражается в отрицательных статистических связях IGF-I с возрастом пациентов с ОКС. Пациенты старшей возрастной группы имеют более низкие концентрации IGF-I и более низкие репаративные возможности для восстановления поврежденной сосудистой стенки и миокарда.

В аспекте «сердечно-сосудистого континуума» репаративная роль IGF-I также определена при остром повреждении почек у пациентов с ОКС. Корреляция IGF-I с основными лабораторными показателями почек отражают системный характер воздействия белка.

IGF-I у пациентов с ОКС в первые 24 часа выступает как вектор летальности, самые низкие показатели IGF-I в восьми случаях досуточной летальности – $126,16 \pm 16,17$ [14].

Выводы

IGF-I – новый высокочувствительный биохимический маркер сосудистого воспаления и повреждения, может применяться в лабораторной диагностике острого коронарного синдрома. Уровни IGF-I снижаются с увеличением возраста пациентов с ОКС, что свидетельствует об ослаблении процессов роста и репарации в поврежденных участках сосудистой стенки, миокарда. В аспекте «сердечно-сосудистого континуума» репаративная роль IGF-I носит системный характер, оказывая свое благоприятное воздействие на почки.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. 2015 – the year of fight against cardiovascular diseases in Russia [Internet]. Medaboutme.ru [updated 2015 December 18; cited 2016 February 20]. Available from: <https://medaboutme.ru/zdorove/publikacii/stati/kardiorisk>.
2. Cardiovascular disease in the world. Epidemiology of coronary heart disease [Internet]. MedUniver.com [cited 2016 Februar 20]. Available from: <http://meduniver.com/Medical/Cardiologia/1294.html>
3. Fact sheet № 317 [Internet]. World Health Organization: [updated 2015 Janur, cited 2016 February 20]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/ru>.
4. Dzau V., Braunwald E. Resolved and unresolved issues in the prevention and treatment of coronary artery disease: a workshop consensus statement. Am. Heart J. 1991; 121 (4 Pt 1): 1244–1263.
5. Li X. PAPP-A: a possible pathogenic link to the instability of atherosclerotic plaque. Med. Hypotheses. 2008; 70: 597–599.
6. Lund J. Circulating pregnancy-associated plasma protein: A predicts outcome in patients with acute coronary syndrome but no troponin I elevation. Circulation. 2003; 108: 1924–1926.
7. Шевченко О. П., Слесарева Ю. С., Шевченко А. О. Роль PAPP-A в развитии повреждения атеросклеротической бляшки у больных ишемической болезнью сердца. Российский кардиологический журнал. 2011; 2 (88): 66–67.
8. Shevchenko O. P., Slesareva Yu. S., Shevchenko A. O. The role of PAPP-A in the development of atherosclerotic plaque damage in patients with coronary heart disease. Journal of Cardiology. 2011; 2 (88): 66–67. [In Russ.].
9. Consuegra-Sanchez L. Prognostic value of circulating pregnancy-associated plasma protein-A and proform of eosin-

ophil major basic protein levels in patients with chronic stable angina pectoris. Clin. Chim. Acta. 2008; 391: 18–23.

10. Insulin-like Growth Factor-I (E3R) human >95% (HPLC), recombinant, expressed in E. coli, lyophilized powder [Internet]. Sigma-Aldrich: Available from: <http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/sigma/12656?lang=en®ion=RU>.

11. Ageing in Drosophila: the role of the insulin/Igf and TOR signalling network [Internet]. Pubmed.gov: Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20849947>.

12. Каюмова Г. Х., Разин В. А. Анализ маркеров роста и повреждения при остром коронарном синдроме. Кардиология Узбекистана. 2015; 2: 169.

13. Kayumova G. H., Razin V. A. Analysis of the growth and damage markers in acute coronary syndrome. Cardiology of Uzbekistan J. 2015; 2: 169. [In Russ.].

14. Разин В. А., Каюмова Г. Х., Чернышева Е. В. Протеин плазмы при остром коронарном синдроме. Ульяновский медико-биологический журнал. 2013; 4: 16–19.

15. Razin V. A., Kayumova G. H., Chernisheva E. V. Plasma protein in acute coronary. Ulyanovsk biomedical. J. 2013; 4: 16–19. [In Russ.].

16. Разин В. А., Чернышева Е. В., Каюмова Г. Х. и др. Маркеры фиброза миокарда при остром коронарном синдроме. Ульяновский медико-биологический журнал. 2014; 1: 19–24.

17. Razin V. A., Chernisheva E. V., Kayumova G. H. et al. Markers of myocardial fibrosis in acute coronary syndromes. Ulyanovsk biomedical. J. 2014; 1: 19–24. [In Russ.].

18. Сапожников А. Н., Разин В. А., Каюмова Г. Х. и др. Ассоциированный с беременностью протеин плазмы А при остром коронарном синдроме. Саратовский научно-медицинский журнал. 2014; 1: 92–95.

19. Sapozhnikov A. N., Razin V. A., Kayumova G. H. et al. Pregnancy of associated plasma protein A with acute coronary. Saratov. Scientific. MJ. 2014; 1: 92–95. [In Russ.].

Статья поступила 16.04.2016

Для корреспонденции:

Каюмова Гюзелия Хатыбулловна
 Адрес: 432045, Ульяновск,
 ул. Промышленная, 93
 Тел.: 8-937-275-54-91
 E-mail: guzeliya-k@rambler.ru

For correspondence:

Kayumova Guzeliya
 Address: 93, Promyshlennaya st., Ulyanovsk,
 432045, Russian Federation
 Tel.: +7-937-275-54-91
 E-mail: guzeliya-k@rambler.ru

УДК 616.127-005.8

АССОЦИАЦИИ НЕКОТОРЫХ ВАРИАБЕЛЬНЫХ САЙТОВ ГЕНА APOE С КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКИМИ ХАРАКТЕРИСТИКАМИ ТЯЖЕЛОГО ТЕЧЕНИЯ ИНФАРКТА МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST

А. А. ИНОЗЕМЦЕВА¹, В. В. КАШТАЛАП¹, Л. А. ГОРДЕЕВА², Е. Н. УСОЛЬЦЕВА¹, О. Л. БАРБАРАШ¹

¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний». Кемерово, Россия

² Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт экологии человека» Сибирского отделения Российской академии наук. Кемерово, Россия

Цель. Изучить связь генетического полиморфизма rs7412+rs429358 APOE с наличием факторов риска ишемической болезни сердца, нарушений липидного обмена и тяжестью течения инфаркта миокарда.

Материалы и методы. В исследование были включены 358 пациентов, поступивших с диагнозом ИМ с подъемом сегмента ST в Кемеровский кардиологический диспансер (ККД) с января по декабрь 2010 года. Всем пациентам при поступлении проводились коронароангиография (КАГ), общий анализ крови, липидограмма крови, электрокардиография (ЭКГ), эхокардиография (ЭХОКГ), для оценки наличия мультифокального атеросклероза – ультразвуковое цветное дуплексное сканирование (ЦДС) брахиоцефальных артерий. На 2–14-е сутки был проведен забор крови с последующим генотипированием полиморфизма rs7412+rs429358 гена APOE. Оценивались анамнестические, клинические, лабораторные и инструментальные показатели в течение госпитализации. Статистическая обработка материала осуществлялась с помощью программ STATISTICA 8.0 for Windows компании StatSoft, Inc (USA) и SPSS Statistics 17.0.

Результаты. Наличие аллеля e4 гена APOE коррелировало с неблагоприятными анамнестическими характеристиками, такими как наличие постинфарктного кардиосклероза, предшествующих инфаркту миокарда стенокардии и хронической сердечной недостаточности высоких функциональных классов. Также у носителей аллеля e4 наблюдались более высокие концентрации липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) крови. Наличие тяжелого поражения коронарных артерий (SYNTAX ≥ 23 баллам) ассоциировалось с наличием аллеля e4 (ОШ=2,10; 95 % ДИ=1,26–3,51; p=0,005). У пациентов, имеющих аллель e4 гена APOE, чаще встречались признаки мультифокального атеросклероза (ОШ=2,44; 95 % ДИ=1,17–5,12; p=0,02), а также чаще наблюдалось снижение фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) менее 40 % при поступлении в стационар (ОШ=5,25; 95 % ДИ=1,06–27,39; p=0,04).

Заключение. Выявлено, что ген APOE ассоциируется не только с нарушениями липидного обмена, но и с клиническими критериями неблагоприятного течения ИМ, что может использоваться для уточнения клинической тяжести ИМ.

Ключевые слова: генетический полиморфизм, аполипопротеин E, инфаркт миокарда, ишемическая болезнь сердца, критерии тяжести.

ASSOCIATION GENE APOE WITH CLINICAL AND ANAMNESTIC CHARACTERISTICS OF SEVERITY ST-SEGMENT ELEVATION MYOCARDIAL INFARCTION

A. A. INOZEMTSEVA¹, V. V. KASHTALAP¹, L. A. GORDEEVA², E. N. USOLTSEVA¹, O. L. BARBARASH¹

¹ Federal State Budgetary Scientific Institution Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases. Kemerovo, Russia

² Federal State Budgetary Scientific Institution Institute of Human Ecology Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences. Kemerovo, Russia

Purpose. To evaluate the association between polymorphisms APOE rs7412+rs429358 and traditional risk factors for CHD in patients with myocardial infarction with ST-segment elevation.

Materials and Methods. 358 patients admitted with STEMI and undergoing diagnosis and treatment at the Kemerovo Cardiology Clinic were included in the study. Blood samples were collected at days 2–14 for genotyping. Clinical and demographic data, laboratory and instrumental findings were assessed. Data analysis was performed using the STATISTICA program (version 8.0; StatSoft, Tulsa, Oklahoma) and SPSS Statistics 17.0.

Results. The carriers of the e4 allele of gene APOE was associated with adverse anamnestic characteristics, such as myocardial infarction in anamnesis, severe chronic heart failure and prior angina. The carriers of the e4 allele had a higher level of LDL and severe coronary arterial sclerotic disease (SYNTAX ≥ 23 score (OR=2.10, 95 % CI=1.26–3.51, p=0.005). The carriers of the e4 allele had signs of multifocal atherosclerosis (OR=2.44, 95 % CI=1.17–5.12, p=0.02) and reduction of left ventricular ejection fraction less 40 % (OR=5.25, 95 % CI=1.06–27.39, p=0.04).

Conclusion. Was demonstrated, that gene *APOE* associated not only with lipid metabolism disorders, but also to the clinical criteria of severe STEMI and can to be used as a marker adverse clinical progression of STEMI.

Key words: genetic polymorphism, apolipoprotein E, myocardial infarction, coronary artery disease, criteria of severity.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) остается основной причиной смертности как во всем мире, так и в России. Смертность от ИБС в Российской Федерации составляет 412,2 случая на 100 тыс. населения, при этом, по данным эпидемиологических исследований, 25 % пациентов умирает от острого инфаркта миокарда (ИМ) (по данным официальной статистики смертность от ИМ составляет 48 случаев на 100 тыс. населения, то есть 10 % в структуре смертности от ИБС) [1]. В связи с созданием и развитием палат интенсивной терапии, проведением первичного чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ), догоспитального тромболизиса, успехами реанимации удалось добиться снижения показателей смертности от первичного ИМ, однако смертность от повторного ИМ в РФ остается на очень высоком уровне [2]. Это, безусловно, свидетельствует о низком уровне развития вторичной профилактики.

Широко распространенные традиционные методы инструментальной и лабораторной оценки клинической тяжести ИМ и прогноза в постинфарктном периоде не дали желаемого результата [3–5]. По-прежнему не найден «идеальный» маркер тяжелого течения ИМ, обладающий и высокой чувствительностью, и высокой специфичностью, при этом стабильный с течением времени и не зависящий от внешних воздействий и коморбидного фона. Учитывая эти критерии, все большее внимание привлекают однонуклеотидные замены – это такие замены в структуре гена одного нуклеотида на другой, которые приводят к изменению последовательности аминокислот и, соответственно, к синтезу белка с измененной структурой и функцией [6]. Все эти нарушения могут приводить к развитию мультифакторального заболевания и являться маркером его неблагоприятного течения. При этом данные изменения стабильны, они не исчезают с течением времени, и принимаемая терапия не оказывает влияния на их наличие.

На настоящий момент известно, что в основе развития ИБС лежит атеросклероз. В последнее время, помимо изучения традиционных параметров липидного обмена, таких как концентрации липопротеинов высокой и низкой плотности и триглицеридов, активно исследуются тонкие показатели, такие как аполипопротеины А1, А5, Е, В, липопротеинлипаза, белок-переносчик эфиров холестерина.

Аполипопротеин Е (АпоЕ) представляет собой белок, состоящий из 299 аминокислот. Одна из функций АпоЕ – направление остатков хиломикрон в печень через Е-рецепторы, то есть он является лигандом для рецепторов ЛПНП клеток печени. Белок АпоЕ также участвует в процессе откочки избытков холестерина из клеток печени, макрофагов и клеток нервной системы. При «аварийной» откочке печень синтезирует особые липопротеины очень низкой плотности, обогащенные АпоЕ и эфирами холестерина, а также частицы липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), одним из основных белков которых при этом является АпоЕ.

Ген *APOE* локализован в 19-й хромосоме и имеет несколько полиморфных сайтов как в промоторной части, так и в экзонах. Самый изученный из них – полиморфизм в позициях 3937С/Т и 4075С/Т. В зависимости от комбинации замен в этих двух позициях различают аллели *e2*, *e3* и *e4*. Замена нуклеотидов приводит к замене аминокислот в положениях 112 и 158 аминокислотной последовательности белка, что, в свою очередь, способствует изменению сродства АпоЕ с рецепторами [7]. Последнее обстоятельство влияет на уровень холестерина и других показателей липидного обмена в плазме крови.

В многочисленных работах отечественных и зарубежных исследователей показана связь аллеля *e4* гена *APOE* с неблагоприятными изменениями липидограммы – гипертриглицеридемией, повышением концентрации липопротеинов низкой (ЛПНП) и очень низкой плотности и снижением уровня ЛПВП [8–11].

В ряде исследований показана достоверная связь аллеля *e4* гена *APOE* с развитием ИБС и ИМ [12–15]. Однако в ряде работ получены обратные данные: так, в исследовании Т. J. Maxwell с соавторами [16] у носителей аллеля *e2* гена *APOE* найдена связь с повышением уровня триглицеридов (ТГ) и общего холестерина крови, тогда как у носителей аллеля *e4* данных связей не обнаружено. Учитывая все вышеизложенное, целью настоящего исследования было изучить связь варибельных сайтов rs7412 и rs429358 гена *APOE* с наличием факторов риска ИБС, нарушениями липидного обмена и тяжелым клиническим течением ИМ.

Материалы и методы

В исследование были включены 358 пациентов, поступивших в Кемеровский кардиологический

диспансер (ККД) с января по декабрь 2010 года, из них 242 (67,2 %) мужчины и 116 (32,8 %) женщин, средний возраст составил $61,8 \pm 11,1$ года.

Критерии включения:

1) установленный согласно критериям ВНОК (2007) диагноз ИМ с подъемом сегмента ST давностью до 12 часов от начала заболевания;

2) подписанное больным информированное согласие для участия в исследовании.

Критерии исключения:

1) сопутствующие отягощающие состояния (онкологические заболевания, наличие терминальной почечной, гепатоцеллюлярной недостаточности, острые инфекционные заболевания или обострение хронических, психические заболевания);

2) ИМ, развившийся во время плановой реваскуляризации – ЧКВ или коронарного шунтирования);

3) отказ пациентов от участия в генетическом исследовании.

Все пациенты участвовали в исследовании добровольно и были полностью информированы о его дизайне и целях. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом НИИ КПССЗ.

При поступлении в стационар большинству пациентов (83,2 %) проводилась коронароангиография (КАГ) для оценки характера поражения коронарного русла и выявления инфарктзависимой артерии по стандартной методике Джадкинса на ангиографических установках Согоскор фирмы Siemens (ФРГ) и Innova-3100. Большинству больных – 240 (66,7 %) проведена реперфузия путем ЧКВ. Пациенты в течение госпитализации получали стандартную терапию ИБС: бета-блокаторы – 340 (95 %) пациентов, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента – 308 (83,8 %), статины – 98 (27,4 %), двойную антиагрегантную терапию получали 344 (96,1 %) пациента. Также по показаниям пациенты получали антиаритмические препараты, блокаторы кальциевых каналов, диуретики.

В течение первых трех суток госпитализации пациентам проводилась эхокардиография на аппарате Sonos 2500 (Hewlett Packard).

Для оценки наличия мультифокального атеросклероза всем пациентам на госпитальном этапе проводилось ультразвуковое цветное дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий на ультразвуковом диагностическом комплексе Vivid 7 Dimension, General Electric, (США), оценивались толщина комплекса интима-медиа, а также наличие и степень стенозов сонных артерий. Клинико-

анамнестическая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Таблица 1

Клинико-анамнестическая характеристика больных с инфарктом миокарда, n (%)

Показатель	Количество пациентов
ПИКС	74 (21)
Стенокардия в анамнезе	208 (58)
ХСН III–IV ФК до развития ИМ	32 (9)
ОНМК в анамнезе	28 (8)
Ранее выявленный периферический атеросклероз	36 (10)
ЧКВ в анамнезе	22 (6)
АКШ в анамнезе	2 (1)
Артериальная гипертензия	266 (74,3)
Гиперхолестеринемия	202 (56,4)
Семейный анамнез ИБС	138 (38,6)
Сахарный диабет	44 (12,3)
Заболевания/состояния	358 (100 %)
Избыточная масса тела (ИМТ $\geq 25,0$ кг/м ²)	144 (40,2)
Курение в настоящее время	126 (35,2)

На госпитальном этапе проводилась оценка конечных точек. Ими являлись: рецидив ИМ, острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), ранняя постинфарктная стенокардия, смерть. Рецидив острого ИМ произошел у 38 (10,6 %) больных, ранняя постинфарктная стенокардия зарегистрирована у 18 (5,0 %), ОНМК – у 8 (2,2 %) пациентов. Летальные исходы зафиксированы у 50 (14,0 %) пациентов.

Всем пациентам в течение госпитализации были проведены общий анализ крови, липидограмма (общий холестерин и его фракции, АРОА и АРОВ белки), на 2–14-е сутки проводилось генотипирование. Выделение ДНК из лимфоцитов периферической крови проводили с помощью метода фенол-хлороформной экстракции с последующим осаждением этанолом. Образцы ДНК хранили при температуре -20 °С. Изучение структуры варьируемых сайтов rs7412 и rs429358 проводили методом полимеразной цепной реакции при следующих условиях: начальная денатурация 3' при 95 °С, 48 циклов в режиме: денатурация 5'' при 95 °С, отжиг праймеров 5'' при 64 °С, элонгация 30'' при 72 °С, заключительный синтез 10'' при 85 °С (каждый шаг сопровождался регистрацией флуоресцентного сигнала в диапазонах, соответствующих интервалам флуоресценции SYBR Green I). Ожидаемая температура плавления продуктов амплификации составила 90 °С. Статистическая обработка результатов ис-

следования осуществлялась с помощью пакета программ STATISTICA 8.0 for Windows фирмы StatSoft (США), SPSS 17.0, для расчета отношения шансов использовался онлайн-калькулятор (www.biometrika.tomsk.ru). 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 тестом Манна – Уитни с применением поправки Бонферрони при оценке значения p . При оценке статистической значимости различий качественных показателей строились таблицы сопряженности с последующим расчетом для двух независимых групп критерия хи-квадрат Пирсона с поправкой Йетса, для трех и более независимых групп – критерия хи-квадрат Пирсона. При сравнении данных рассчитывались отношение шансов (ОШ) и 95 %-ный доверительный интервал (ДИ). При построении прогностических моделей использовался регрессионный анализ в виде бинарной логистической регрессии. Во всех случаях нулевую гипотезу отвергали при $p < 0,05$.

Результаты

В группах пациентов с наличием и отсутствием постинфарктного кардиосклероза (ПИКС), предшествующих стенокардии, хронической сердечной недостаточности (ХСН) III и IV ФК были получены различия в распределении аллелей. У пациентов с наличием в анамнезе перенесенного ранее ИМ частота выявления аллеля $e4$ гена *APOE*

оказалась в два раза выше, чем аллелей $e2$ и $e3$ (ОШ=2,16; 95 % ДИ=1,28–3,63; $p=0,004$). Аллель $e4$ также был связан с наличием предшествующей стенокардии (ОШ=2,38; 95 % ДИ=1,40–4,09; $p=0,002$). Распределение аллелей представлено на рисунке 1. У пациентов с тяжелой ХСН – III и IV ФК по NYHA в анамнезе преобладал генотип $e4/e4$ (ОШ=7,62; 95 % ДИ=1,69–33,07; $p=0,004$).

При анализе частот выявления различных генотипов гена *APOE* в зависимости от наличия или отсутствия других факторов риска, таких как мужской пол, возраст старше 65 лет, курение, АГ в анамнезе, наличие ИБС у близких родственников, гиперхолестеринемия в анамнезе и наличие СД, значимых различий в распространенности генотипов и аллелей выявлено не было.

При анализе клинической тяжести ИМ у пациентов с наличием низкой ФВ ЛЖ на момент поступления, тяжелого поражения коронарных и некоронарных артерий выявлены различия в распределении генотипов и аллелей. Выявлено, что у пациентов с критическим снижением ФВ ЛЖ (ниже 40 %) на момент поступления в стационар в пять раз чаще встречался генотип $e4/e4$ полиморфизма rs429358+rs7412 гена *APOE* против генотипов $e2/e2$ и $e2/e3$ (ОШ=5,25; 95 % ДИ=1,06–27,39; $p=0,04$). Кроме того, этот генотип оказался маркером более тяжелого коронарного и некоронарного атеросклероза. Так, стенозы экстракраниальных артерий более 30 %, оцененные с помощью ультразвуковой доплерографии, выявлялись у носителей аллеля $e4$ практически в 2,5 раза чаще, чем у носителей аллеля $e2$ (ОШ=2,44; 95 % ДИ=1,17–5,12; $p=0,02$) (рис. 2).

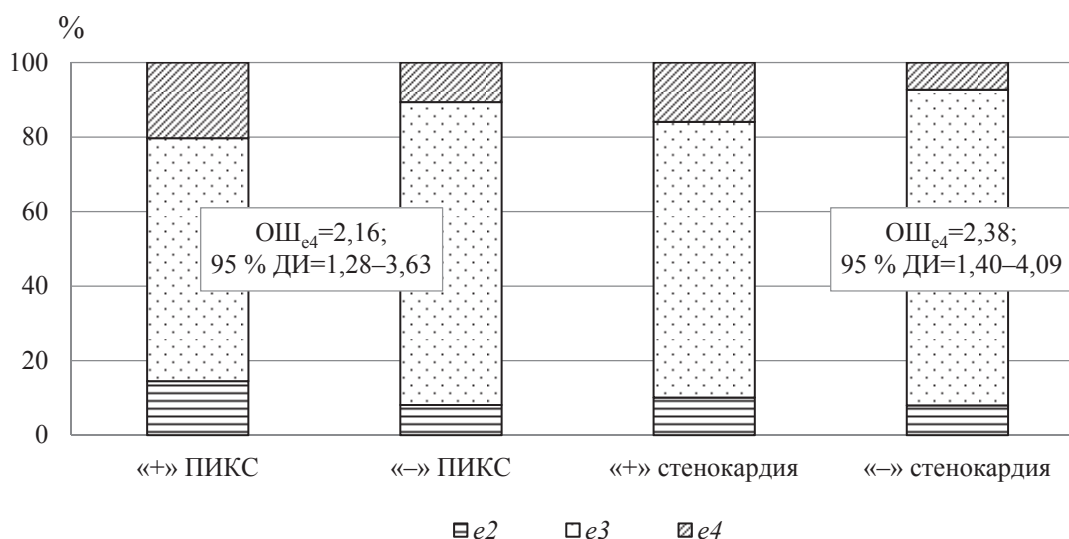


Рис. 1. Распределение аллелей гена *APOE* в зависимости от наличия ПИКС и клиники предшествующей стенокардии

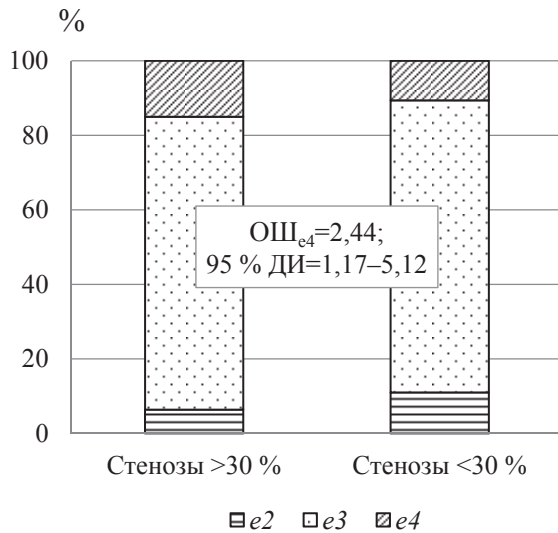


Рис. 2. Распределение аллелей гена *APOE* в зависимости от наличия стенозов экстракраниальных артерий

Тяжелое поражение КА – 23 балла и выше по шкале SYNTAX также чаще встречалось у носителей аллеля *e4* против носителей аллелей *e2* и *e3* (ОШ=2,10; 95 % ДИ=1,26–3,51; $p=0,005$) (табл. 2).

Таблица 2

Распределение аллелей гена *APOE* в зависимости от наличия тяжелого поражения коронарных артерий по шкале SYNTAX

Генотипы/аллели	SYNTAX – 23 балла и более, n (%)	
	наличие	отсутствие
<i>e2</i>	22 (10,0)	36 (9,6)
<i>e3</i>	158 (71,8)	304 (80,9)
<i>e4</i>	40 (18,2)	36 (9,5)
Всего	220 (100)	376 (100)
$X^2; d(f)=2; p$	9,55; <0,01	

При сравнении различных генотипов в числовом выражении шкалы SYNTAX у носителей генотипа *e4/e4* количество баллов составило 34,5 [22,5; 53,0] и было достоверно выше по сравнению с носителями как генотипа *e2/e2* – 17,3 [5,0; 30,5], $p=0,02$, так и генотипа *e3/e3* – 20,1 [2,0; 67,0], $p=0,0001$.

При оценке других критериев тяжести ИМ, госпитального прогноза с помощью шкалы TIMI, а также развития госпитальных осложнений не было выявлено значимых различий между носителями разных генотипов и аллелей.

Не выявлено различий в средних концентрациях общего холестерина, ЛПВП, ТГ, АпоА, АпоВ, АпоЕ у носителей различных генотипов гена *APOE*. Вместе с тем различия в концентрациях ЛПНП были значимыми ($p=0,008$): при попарном

сравнении гомозигот найдено, что у носителей генотипа *e4/e4* гена *APOE* уровень ЛПНП был выше – 4,17 [3,19; 4,86], чем у носителей генотипа *e3/e3* – 3,23 [0,48; 6,90] $p=0,01$ (рис. 3).

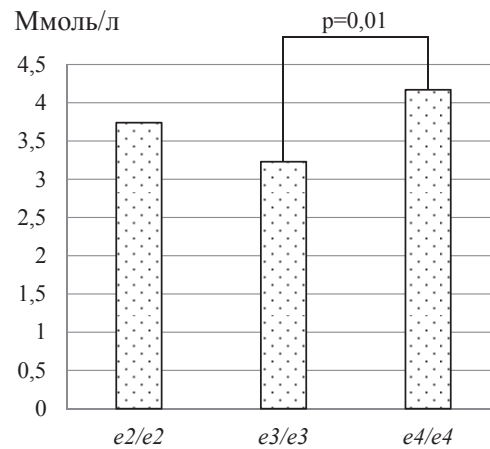


Рис. 3. Концентрация ЛПНП на 1–3-е сутки ИМ в зависимости от генотипа *APOE*

В настоящем исследовании выявлена связь аллеля *e4* гена *APOE* с неблагоприятными изменениями липидного спектра крови. Данный факт подтверждается результатами проведенных ранее работ. Так, в исследовании М. Ну с соавторами [9] найдено, что у носителей аллеля *e4* гена *APOE* концентрация ЛПНП крови была выше, чем у носителей других аллелей. Н. Huang с соавторами [11] подтвердили ассоциацию аллеля *e4* гена *APOE* с высокими уровнями не только ЛПНП, но и ТГ. Наличие триглицеридемии у носителей аллеля *e4* гена *APOE* отмечено также в исследованиях М. J. Lee с соавторами [10] и R. Tiscko с соавторами [8]. С другой стороны, в ряде работ найдена связь аллеля *e2* гена *APOE* с высоким уровнем ТГ. Так, в исследовании Т. J. Maxwell с соавторами [16] у носителей аллеля *e2* гена *APOE* найдена связь с повышением уровня ТГ и общего холестерина крови, тогда как у носителей аллеля *e4* данных связей не обнаружено. В исследовании М. Ето и М. Saito [17] найдено, что генотип *e2/e2* связан с повышением уровня ТГ, общего холестерина крови, а также с развитием гиперлиппротеинемии III типа. Рядом исследователей вообще не выявлено связей между параметрами липидного обмена и различными генотипами и аллелями генетического полиморфизма rs429358 и rs7412 гена *APOE* [18, 19].

В рамках проведения настоящего исследования найдена связь аллеля *e4* с наличием клиники предшествующих ИМ стенокардии, ХСН высокого ФК в анамнезе, а также с развитием повторного, а не первичного ИМ. Все это косвенно указывает на менее благоприятное течение ИБС. В ранее про-

веденных исследованиях аллель *e4* показал связь с семейным анамнезом ИБС, с развитием ССЗ [12], ИМ [20].

Кроме того, Т. В. Grammer с соавторами [15] была выявлена связь аллеля *e4* гена *APOE* с развитием ИБС, данная связь подтверждается и в метаанализе 40 исследований, проведенном Y. W. Yin с соавторами [14], с сопоставлением 4 564 пациентов с ИБС и 3 985 лиц контрольной группы. В настоящем исследовании найдено, что у носителей аллеля *e4* гена *APOE* чаще наблюдались критическое снижение ФВ ЛЖ менее 40 % при поступлении в стационар, признаки мультифокального атеросклероза, в частности, стенозы экстракраниальных артерий более 30 %. Поражение коронарных артерий по шкале SYNTAX было также тяжелее у носителей аллеля *e4* гена *APOE*. Необходимо отметить, что связь аллеля *e4* с более тяжелым атеросклеротическим поражением как коронарных, так и экстракраниальных артерий выявлена впервые. В исследовании Р. Tuunela с соавторами [13] найдена ассоциация аллеля *e4* гена *APOE* с развитием ИМ в более молодом возрасте и с фатальным исходом.

В настоящем исследовании не было найдено ассоциации гена *APOE* с неблагоприятным госпитальным прогнозом. Однако следует учитывать, что это достаточно короткий период, для фенотипической реализации неблагоприятного генотипа нужен более длительный временной промежуток наблюдения, в связи с чем требуется мониторинговое конечных точек в отдаленном постинфарктном периоде, а наличие связей аллеля *e4* с клиническими характеристиками тяжести ИМ говорит о том, что следует ожидать фенотипических проявлений в отдаленном периоде.

Заключение

Полиморфный вариант rs7412+rs429358 гена *APOE* ассоциируется не только с нарушениями липидного обмена, но и с клиническими критериями неблагоприятного течения ИМ, что может быть использовано для уточнения клинической тяжести.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Оганов Р. Г. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний: руководство. М.; 2009.
2. Oganov R. G. Profilaktika serdechno-sosydistih zabolovaniy: rukovodstvo. Moscow; 2009.
3. Гарганеева А. А., Округин С. А., Ефимова Е. В., Борель К. Н. «Регистр острого инфаркта миокарда» как информационная популяционная система оценки эпидемиологической ситуации и медицинской помощи больным острым инфарктом миокарда. Сердце. 2013; 1: 37–41.

Garganeeva A. A., Okrugin S. A., Efimova E. V., Borel K. N. Registr ostrogo infarkta miokarda kak informatsionnaya populyatsionnaya sistema ocenki epidemiologicheskoi situatsii i medicinskoj pomoshi bolnim ostrim infarktom miokarda. Serdce. 2013; 1: 37–41.

3. Барбараш О. Л., Карташян Э. С., Капиталан В. В., Бернс С. А., Ганюков В. И., Евтушенко С. А. и др. Распространенность и клинико-прогностическая значимость «непораженных» коронарных артерий у больных с острым коронарным синдромом. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011; 1: 47–52.

Barbarash O. L., Kartashyan E. S., Kashtalap V. V., Berns S. A., Ganyukov V. I., Evtushenko S. A. et al. Prevalence and clinical and prognostic value of «intact» coronary arteries in patients with acute coronary syndrome. Cardiovascular therapy and prevention. 2011; 1: 47–52. [In Russ.].

4. Хурс Е. М., Поддубная А. В. Эхокардиография в диагностике структурно-функционального состояния и ремоделирования сердца. Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2010; 1: 89–100.

Khurs E. M., Poddubnaya A. V. Echocardiography in the Diagnosis of a Structural and Functional Cardiac State and Cardiac Remodeling. Ultrasound and functional diagnostics. 2010; 1: 89–100. [In Russ.].

5. Peterson E. D., Shaw L. J., Califf R. M. Clinical Guideline: Part II: Risk stratification after myocardial infarction. Ann. Intern. Med. 1997; 126: 561–582. PMID: 9092324.

6. Климов А. Н., Никульчева Н. Г. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения. СПб.; 1999.

Klimov A. N., Nikulicheva N. G. Obmen lipidov i lipoproteinov i ego narusheniya. St. Petersburg; 1999.

7. Singh P. P., Singh M., Mastana S. S. APOE distribution in world populations with new data from India and the UK. Ann. Hum. Biol. 2006; 33: 279–308. PMID: 17092867.

8. Tisko R., Sopkova Z., Habalova V., Dorkova Z., Slaba E., Javorsky M. et al. Effects of apolipoprotein E genotype on serum lipids in obstructive sleep apnoea. Eur. Respir. J. 2014; 43: 1097–1105. DOI: 10.1183/09031936.00098513.

9. Hu M., Mak V. W., Tomlinson B. Polymorphisms in apolipoprotein E and apolipoprotein A-V do not influence the lipid response to rosuvastatin but are associated with baseline lipid levels in Chinese patients with hyperlipidemia. J. Clin. Lipidol. 2012; 6: 585–592. DOI: 10.1016/j.jacl.2012.02.005.

10. Lee M. J., Chien K. L., Chen M. F., Stephenson D. A., Su T. C. Overweight modulates *APOE* and *APOA5* alleles on the risk of severe hypertriglyceridemia. Clin. Chim. Acta. 2013; 1: 31–35. DOI: 10.1016/j.cca.2012.10.054.

11. Huang H., Liu J., Feng Y., Chen W. The distribution of apolipoprotein E gene polymorphism in Chinese civil air-crews, and a possible risk factor to their overweight and dyslipidemia is cumulative flight time. Clin. Chim. Acta. 2013; 1: 36–40. DOI: 10.1016/j.cca.2012.10.049.

12. Топчиева Л. В., Рендаков Н. Л., Коломейчук С. Н., Гуров Э. В., Корнева В. А., Малышева И. Е. Роль полиморфных вариантов гена *APOE* в развитии сердечно-сосудистых заболеваний у жителей Республики Карелия. Ученые записки Петрозаводского государственного университета. Сер.: Естественные и технические науки. 2011; 4: 54–57.

Topchieva L. V., Rendakov N. L., Kolomeichuk S. N., Gurov E. V., Korneeva V. A., Malysheva I. E. Role polymorphnih variantov gena *APOE* v razvitii serdechno-sosydistih zabolovaniy u gitelei Respubliki Karelia. Uchenie zapiski Petroza-

vodskogo gosudarstvennogo universiteta. Ser: Estestvennie i tehicheskie nauki. 2011; 4: 54–57.

13. Tynnela P., Goebeler S., Ilveskoski E., Mikkelsen J., Perola M., Lehtimäki T. et al. Age-dependent interaction of apolipoprotein E gene with eastern birthplace in Finland affects severity of coronary atherosclerosis and risk of fatal myocardial infarction – Helsinki Sudden Death Study. *Ann. Med.* 2013; 45: 213–219. DOI: 10.3109/07853890.2012.727021.

14. Yin Y. W., Sun Q. Q., Zhang B. B., Hu A. M., Liu H. L., Wang Q. et al. Association between apolipoprotein E gene polymorphism and the risk of coronary artery disease in Chinese population: evidence from a meta-analysis of 40 studies. *PLoS One.* 2013; 8: 233–241. DOI: 10.1371/journal.pone.0066924.

15. Grammer T. B., Hoffmann M. M., Scharnagl H., Kleber M. E., Silbernagel G., Pilz S. et al. Smoking, apolipoprotein E genotypes, and mortality (the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health study). *Eur. Heart J.* 2013; 34: 1298–1305. DOI: 10.1093/eurheartj/ehd001.

16. Maxwell T. J., Ballantyne C. M., Cheverud J. M., Guild C. S., Ndumele C. E., Boerwinkle E. APOE modulates the correlation between triglycerides, cholesterol, and CHD through pleiotropy, and gene-by-gene interactions. *Genetics.* 2013; 195: 1397–1405. DOI: 10.1534/genetics.113.157719.

17. Eto M., Saito M. Familial type III hyperlipoproteinemia. *Nihon Rinsho.* 2013; 71: 1590–1594.

18. Mahfouz R. A., Charafeddine K. M., Tanios R. F., Karaky N. M., Abdul Khalik R. N., Daher R. T. Apolipoprotein E gene polymorphisms in Lebanese with hypercholesterolemia. *Gene.* 2013; 10: 84–88. DOI: 10.1016/j.gene.2013.03.019.

19. Evans D., Beil F. U., Aberle J. Resequencing the APOE gene reveals that rare mutations are not significant contributory factors in the development of type III hyperlipidemia. *J. Clin. Lipidol.* 2013; 7: 671–674. DOI: 10.1016/j.jacl.2013.05.003.

20. Xu H., Li H., Liu J., Zhu D., Wang Z., Chen A. et al. Meta-analysis of apolipoprotein E gene polymorphism and susceptibility of myocardial infarction. *PLoS One.* 2014; 9: 374–383. DOI: 10.1371/journal.pone.0104608.

Статья поступила 17.03.2016

Для корреспонденции:

Иноземцева Анастасия Анатольевна

Адрес: 650002, Кемерово,

Сосновый бульвар, 6

Тел.: +7-905-969-95-11

E-mail: nastya060988@yandex.ru

For correspondence:

Inozemtseva Anastasia

Address: 6, Sosnoviy blvd., Kemerovo,

650002, Russian Federation

Tel.: +7-905-969-95-11

E-mail: nastya060988@yandex.ru

УДК 616.127-005.8

ИНФАРКТ МИОКАРДА У ПАЦИЕНТОВ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА: МНОГОЛЕТНИЙ СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ОСОБЕННОСТЕЙ РАЗВИТИЯ, КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ И СТРАТЕГИИ ВЕДЕНИЯ

С. В. ПОПОВ, А. А. ГАРГАНЕЕВА, К. Н. БОРЕЛЬ, Е. А. КУЖЕЛЕВА, С. А. ОКРУГИН

*Федеральное государственное научное бюджетное учреждение
«Научно-исследовательский институт кардиологии». Томск, Россия*

Цель. Изучение динамики возникновения и клинического течения острого инфаркта миокарда (ОИМ) у молодых пациентов и сравнение изменений лечебной стратегии в различные временные интервалы у данной возрастной категории больных.

Материалы и методы. Отбор клинического материала осуществлялся сплошной выборкой из базы данных Регистра острого инфаркта миокарда (РОИМ). Критерии включения: возраст – менее 45 лет и перенесенный инфаркт миокарда (ИМ). Для выявления особенностей клинического течения ОИМ отдельно изучались все случаи благоприятного исхода в изучаемых временных интервалах: 69 клинических случаев в 2005–2007 годах и 109 эпизодов в 2012–2014 годах.

Результаты. Развитие ОИМ у молодых пациентов происходило на отягощенном анамнестическом фоне. Более чем в 90 % случаев в обоих временных интервалах начало ОИМ проявлялось затяжным ангинозным приступом. Длительность периода боль – стационар осталась прежней, несмотря на существенное сокращение временных задержек на этапе боль – вызов СМП. Большинство молодых больных с ОИМ госпитализировались в специализированные кардиологические отделения. В течение последних лет доля таких пациентов существенно увеличилась (с 85,5 до 95,4 %, $p=0,04$). Следование рекомендациям по медикаментозному ведению постинфарктных больных привело к тому, что жизненно необходимые группы лекарственных препаратов рекомендовались большинству молодых пациентов при выписке из стационара, а частота их назначения при сравнительном анализе разных интервалов времени многократно увеличилась.

Заключение. Частота ОИМ среди молодых пациентов существенно не изменилась, так же как и гендерный состав. У пациентов молодого возраста ОИМ стал чаще развиваться на фоне сахарного диабета (СД). Создание сосудистых центров и преимущественная госпитализация больных молодого возраста в специализированные медицинские учреждения способствовали значительной интенсификации интервенционных вмешательств в остром периоде ИМ у молодых пациентов.

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда, пациенты молодого возраста

MYOCARDIAL INFARCTION IN YOUNG PATIENTS: LONG-TERM ANALYSIS OF SPECIFICITY OF APPEARANCE, CLINICAL COURSE AND STRATEGIES OF MANAGEMENT

S. V. POPOV, A. A. GARGANEEVA, K. N. BOREL, E. A. KUZHELEVA, S. A. OKRUGIN

Federal State Budgetary Scientific Institution Research Institute for Cardiology. Tomsk, Russia

Purpose. To study the dynamics of the emergence and clinical course of acute myocardial infarction (AMI) in young patients and to compare the changes in treatment strategies at various time intervals in this age group patients.

Materials and methods. Selection of clinical material was carried out as a continuous sample from the database of the «Acute Myocardial Infarction Registry» (AMIR). Inclusion criteria: young patients (younger than 45 years) suffered from acute myocardial infarction (AMI). All favorable outcomes were studied separately: 69 clinical cases in 2005–2007, and 109 episodes in 2012–2014.

Results. The history of young patients was burdened. AMI was manifested with typical heart attack in more than 90 % of cases in both time intervals. The duration of the period of «pain-hospital» remained the same, despite the significant reduction of time delays at the stage of «pain-call the ambulance». The majority of young patients with AMI were hospitalized in a specialized cardiology departments: in recent years, the proportion of such patients substantially increased (from 85.5 to 95.4 %, $p=0.04$). Vital medicines were recommended to the majority of young patients at discharge from hospitals, and the frequency of their assignment had increased. Conclusion. The frequency of AMI in young patients has not significantly changed, as well as the gender composition. AMI was occurred on the background of diabetes mellitus in young patients. The establishment of vascular centres and primary hospitalization of young patients to specialized medical institutions has contributed to a significant intensification of interventions in the acute period of MI.

Key words: acute myocardial infarction, young patients.

Введение

Начиная со второй половины XX века сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются одной из главных проблем современной медицины

и рассматриваются с позиции неинфекционной пандемии, поражающей миллионы людей во всем мире, независимо от пола, возраста, национальности и социального статуса. По данным National

Registry of Myocardial Infarction USA, в 30 % случаев госпитализаций по поводу острого коронарного синдрома (ОКС) диагностируется острый инфаркт миокарда (ОИМ). В настоящее время преимущественно большинство больных с ОИМ представлено пациентами старших возрастных групп. Прогнозируют, что данная тенденция сохранится, и объясняется это демографическими изменениями и увеличением средней продолжительности жизни населения. Однако показатели летальности от ОИМ по-прежнему сохраняются на стабильном уровне, причем преимущественно за счет финансово мотивированных лиц молодого возраста, что отягощает экономический аспект государственности [1–3]. По данным ряда зарубежных авторов, заболеваемость ОИМ среди пациентов молодого возраста варьируется от 2 до 10 % [4]. Согласно проведенным исследованиям, ожидается стремительное снижение прироста населения трудоспособного возраста и даже возможное сокращение их абсолютной численности [5]. Вместе с тем трудоспособные граждане составляют трудовой ресурс любой страны и участвуют в общественном производстве. Именно экономически активное население обуславливает максимальную эффективность производства и рост доходов граждан. В связи с этим срыв социально-экономической мощности этого общественного слоя влечет за собой глобальные финансовые потери для государства в целом. Это ставит проблему острых форм ИБС, и прежде всего ОИМ среди трудоспособного населения, в разряд приоритетных задач здравоохранения.

Целью настоящего исследования было изучить динамику возникновения и клинического течения ОИМ у молодых пациентов и сравнить изменения лечебной стратегии в различные временные интервалы у данной возрастной категории больных.

Материал и методы

Отбор клинического материала осуществлялся сплошной выборкой из базы данных Регистра острого инфаркта миокарда (РОИМ). Были определены следующие критерии включения: молодой (согласно классификации ВОЗ) возраст больных – менее 45 лет и перенесенный инфаркт миокарда (ИМ). Нами выбраны два временных интервала: 2005–2007 годы и 2012–2014 годы. Основанием для выбора именно этих временных интервалов явилось то, что в 2003–2004 годах были внесены существенные коррективы в алгоритмы диагностики и лечения больных с ОИМ. Наиболее существенным из них было введение во врачебную практику понятия «острый коронарный синдром» как своеобразного рискометра для больных с клинико-ла-

бораторными и инструментальными признаками острой коронарной недостаточности, что подразумевало ведение их как пациентов «очень высокого риска» госпитальной и отдаленной летальности. Также в это время подтвердилась целесообразность и правильность позиции кардиологических сообществ в отношении стратегии инвазивного лечения больных с ОКС в виде проведения коронаро-вентрикулографии (КВГ) и интервенционных вмешательств (при наличии показаний) по возможности всем пациентам (в учреждениях, отвечающих соответствующим требованиям). Помимо прочего, пересмотрены рекомендации медикаментозной стратегии, а в клинической практике стала активно использоваться двойная антиагрегантная терапия.

В 2005–2007 годах в базе данных РОИМ зарегистрировано 1 939 случаев ОИМ. В этом временном интервале больные молодого возраста составили 4,3 % (n=83) от общего числа больных, перенесших ОИМ. Уровень летальности среди пациентов данной возрастной категории был достаточно высок и составил 17 % (n=14). Согласно данным регистра, в 2012–2014 годах ОИМ перенесли 2 197 больных, из них 125 человек – в возрасте до 45 лет (5,7 %, p=0,7). В этот период времени от ОИМ умерли 16 человек: летальность составила 12,8 % и существенно не отличалась от аналогичного показателя в 2005–2007 годах. Таким образом, несмотря на обновление рекомендаций по оказанию медицинской помощи больным с ОКС, появление новых стратегий ведения этих больных, показатели летальности от ОИМ среди лиц молодого возраста за изучаемые периоды оказались сопоставимы. Для выявления особенностей клинического течения ОИМ отдельно изучались все случаи благоприятного исхода в изучаемых временных интервалах.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием среды для статистической обработки данных R 3.0.2. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимался равным 0,05 (p – достигнутый уровень значимости). Описание номинальных данных проводилось путем построения таблиц сопряженности с указанием абсолютных и относительных (%) частот встречаемости признаков. Для определения статистической значимости различий номинальных признаков использовали анализ таблиц сопряженности (критерий χ^2 Пирсона, а также двусторонний точный тест Фишера в случае, если ожидаемое значение хотя бы в одной ячейке таблицы сопряженности было меньше 5). Описание количественных признаков, распределение которых не соответствовало нормальному закону, приводилось в виде ме-

дианы и интерквартильного размаха (Me (Q1; Q3). Сравнение двух независимых выборок проводили при помощи критерия Манна – Уитни (U).

Результаты

По возрастно-половым характеристикам группы больных, перенесших ОИМ в 2005–2007 и 2012–2014 годах, были сопоставимы. Гендерный состав был представлен преимущественно мужчинами, составляющими более 90 % от общего числа пациентов. Средний возраст включенных в анализ мужчин и женщин не различался как внутри групп, так и при межгрупповом сравнении (табл.).

Социальный градиент молодых пациентов с ОИМ, случившимся в 2005–2007 годах, был представлен преимущественно безработными гражданами (36 %, n=25), водителями транспорта (33,3 %) и работниками квалифицированного труда (13 %, n=9). Распределение социального статуса в 2012–2014 годах претерпело некоторые изменения, сместив акценты в сторону служащих. Таким образом, профессиональная занятость больных распределялась следующим образом: квалифицированные специалисты различных отраслей (29,4 %), служащие (n=30) и не имеющие стабильного заработка на момент свершившегося ОИМ.

Таблица

Сравнительная характеристика групп пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда в 2005–2007 и 2012–2014 годах

Признак	2005–2007	2012–2014	Достоверность различий, p
Общее число, n	69	109	
Муж/жен, n (%)	66 (95,7)/3 (4,3)	99 (90,8)/10 (9,2)	нд
Средний возраст, Mean±Std.Dev	40,57±3,66	40,08±3,66	нд
Средний возраст мужчин, Mean±Std.Dev	40,56±3,7	39,99±3,71	нд
Средний возраст женщин, Mean±Std.Dev	40,67±3,1	41,00±3,09	нд
Медиана времени приступ – госпитализация, мин	200	180,2	нд
Медиана времени боль – вызов СМП, мин	90	60	0,009
Медиана времени вызов СМП – приезд СМП, мин	25	21	нд
Медиана времени приезд СМП – стационар, мин	60	65	нд
Анамнез, n (%)			
ИМ в прошлом	8 (11,6)	15 (13,8)	нд
стенокардия (I–III ФК)	20 (28,9)	16 (14,7)	<0,001
АГ	39 (56,5)	60 (55,1)	нд
ОНМК	1 (1,5)	1 (0,9)	нд
СД 2-го типа	1 (1,5)	7 (6,4)	<0,001
Статус курения			
курит	59 (85,5)	88 (80,7)	<0,001
не курит	8 (11,6)	16 (14,7)	<0,001
курил ранее	2 (2,9)	5 (4,6)	нд
ТЛТ, n (%)	5 (10,2)*	40 (36,7)	<0,001
КВГ в остром периоде, n (%)			
1-сосудистая	6 (8,7)	98 (90)	<0,001
2-сосудистая	2 (33,3)**	37 (37,8)**	нд
3 и более	–	24 (24,5)**	нд
3 и более	3 (50)**	25 (25,5)**	<0,001
микрососудистая ангиопатия/медленный коронарный кровоток	1 (16,7)	12 (12,2)	нд
ЧТКА инфаркт-связанной коронарной артерии, n (%)	2 (33,3)***	71 (72,5)***	<0,001
Изменения на ЭКГ, типичные для ИМ, n (%)	28 (40,6)	34 (31,2)	нд
Госпитализация в специализированный стационар, n (%)	59 (85,5)	103 (95,4)	0,04
Дислипидемия, %	67	55	нд
ОХс, ммоль/л (Mean±Std.Dev)	5,74±1,76	5,25±1,45	нд
ТГ, ммоль/л (Mean±Std.Dev)	2,47±1,7	2,12±1,74	нд

Примечания: нд – недостоверно при p>0,05; * из числа пациентов с наличием показаний для выполнения тромболиза (сочетание изменений на ЭКГ и соблюдение временного диапазона от первых симптомов заболевания до контакта с медицинским персоналом, обученным выполнению процедуры), ** из числа пациентов, которым выполнена диагностическая КВГ; *** из числа пациентов, которым выполнена КВГ; ИМ – инфаркт миокарда; АГ – артериальная гипертензия; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; СД 2-го типа – сахарный диабет 2-го типа; ЧТКА – чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика; СМП – скорая медицинская помощь.

Среди пациентов, зарегистрированных в базе данных РОИМ в 2005–2007 годах, 11,6 % больных на момент индексного коронарного события уже имели в анамнезе один и более ИМ. На момент свершившегося ОИМ стенокардия напряжения различных функциональных классов была диагностирована почти у каждого третьего пациента молодого возраста (28,9 %), более половины больных (56,5 %) страдали артериальной гипертензией. Острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) и СД диагностировались у 3 % пациентов. Сопоставимый сердечно-сосудистый риск диагностировался у молодых пациентов с ОИМ, зарегистрированным в 2012–2014 годах. Так, перенесенные ранее коронарные события (13,8 %), повышенное артериальное давление (55,1 %) и случаи ОНМК (0,9 %) верифицировались с аналогичной частотой. Вместе с тем нарушение метаболизма углеводов (6,4 %) выявлялось чаще по сравнению с более ранним временным интервалом, что, по всей видимости, обусловлено активной диспансеризацией населения. При этом частота встречаемости дислипидемии имела тенденцию к снижению. Регулярную антигипертензивную и/или сахароснижающую терапию получали 4,3 и 13,8 % больных в 2005–2007 и 2012–2014 годах соответственно ($p=0,5$). На момент индексного ИМ 8 из 10 пациентов в обоих временных интервалах курили. Несмотря на распространенность курения в популяции больных молодого возраста, важно отметить следующее: в целом доля курящих пациентов существенно уменьшилась за счет лиц, отказавшихся от вредной привычки. При изучении анамнеза инвазивных вмешательств установлено, что до индексного события они выполнялись только больным, перенесшим ОИМ в 2012–2014 годах: одному пациенту было выполнено коронарное шунтирование, а стентирование коронарных артерий – в 8,3 % случаев.

При анализе особенностей возникновения и клинического течения ОИМ установлено, что более чем в 90 % случаев в обоих временных интервалах начало ОИМ проявлялось затяжным ангинозным приступом с характерной стереотипностью болевого синдрома, что, безусловно, способствовало своевременному распознаванию симптоматики и правильной диагностической трактовке острого коронарного события.

Общая временная задержка оказания помощи в интервале приступ – госпитализация (согласно Европейским рекомендациям, соответствующая периоду от начала симптомов заболевания до проведения реперфузионной терапии) в 2005–2007 годах составила 200 (128,5; 450,0) минут, или

немногим более 3 часов. Детально изучались временные задержки на различных этапах. Наибольшие затраты времени оказались на этапе боль – вызов СМП (90 (53,0; 338,0) минут) [6]. Медиана времени вызов СМП – приезд СМП составила 25 (15,0; 31,5) минут. Госпитализация осуществлялась в течение 60 (35,5; 82,5) минут после первого контакта с медицинским персоналом. В 2012–2014 годах временной интервал приступ – госпитализация составил 180,5 (115,4; 653,4) минут, боль – вызов СМП – 60 (4,37; 539,16) минут, вызов СМП – приезд СМП – 21 (21,6; 29,0) минута, приезд СМП – стационар – 65 (64,6; 108,6) минут. Достоверные различия при сравнении медиан времени боль – вызов СМП ($p=0,009$) за анализируемые временные периоды свидетельствуют в первую очередь о повышении грамотности населения и стойком формировании критического отношения к собственному здоровью. Кроме того, возросшая оперативность своевременного обращения за медицинской помощью, согласно данным литературы, определяется уровнем образования пациентов, временем суток возникновения ОИМ и характером его течения [7, 8]. Данные литературы подтверждаются и в нашем исследовании: при динамическом сравнении изучаемых временных интервалов отмечалось двукратное увеличение среди пациентов доли лиц, занятых квалифицированным трудом, со средним специальным или высшим образованием (с 13 % в 2005–2007 гг. до 29,4 % в 2012–2014 гг.).

Предынфарктные изменения в изучаемых временных интервалах регистрировались одинаково часто: более 50 % пациентов отмечали ухудшение самочувствия за 28 дней до развития ОИМ. Медиана этих изменений составила 3 (0; 22) дня. Проявлялось ухудшение самочувствия, как правило, в появлении признаков впервые возникшей стенокардии (59 и 82 % в 2005–2007 и 2012–2014 гг. соответственно, $p=0,04$). Согласно имеющимся данным, в 2005–2007 годах лишь каждый десятый пациент (9,8 %) с явлениями нестабильной стенокардии обратился за медицинской помощью. Примечательно, что доля пациентов, проявляющих бдительность к своему здоровью, в 2012–2014 годах увеличилась втрое – 39,3 % пациентов при возникновении болевого синдрома обратились за медицинской помощью ($p=0,032$), причем в последующем каждый из них был госпитализирован с диагнозом «острый коронарный синдром».

Отдельно была изучена частота развития предынфарктного состояния среди пациентов, перенесших в прошлом ИМ. Более 40 % таких больных в обоих временных интервалах отмечали развитие

симптомов нестабильной стенокардии накануне индексного ИМ. При этом заслуживает внимания тот факт, что ни один из пациентов с «коронарным стажем» не обратился за медицинской помощью.

Преимущественное большинство молодых больных с ОИМ госпитализировались в специализированные кардиологические отделения. Необходимо отметить, что в течение последних лет доля таких пациентов существенно увеличилась (с 85,5 до 95,4 %, $p=0,04$), что, безусловно, объясняется проводимой государственной программой с созданием сосудистых центров и связано с политикой приоритетного оказания помощи таким больным в узкопрофильных учреждениях с должным техническим оснащением. Согласно существующим рекомендациям, всем больным регистрировалась стандартная ЭКГ (в покое) в 12 отведениях. Типичные для ОИМ ЭКГ-признаки выявлялись в среднем в 71,5 % случаев и проявлялись наличием патологического зубца Q ($>25\%$ R), смещением сегмента RS-T выше изолинии с последующим его снижением и образованием отрицательного зубца T.

Во время госпитализации по поводу ОИМ исследовался характер изменений липидного метаболизма. Анализ показателей холестерина обмена выявил наличие дислипидемии в среднем в 60 % случаев. Показатели липидного спектра у пациентов, перенесших ОИМ в 2012–2014 годах, по своим средним значениям были сопоставимы с аналогичными данными предыдущего временного периода. Таким образом, несмотря на усилия врачей по рекомендациям липидснижающего питания и приема статинов, показатели остаются стабильно высокими и не достигают целевого уровня.

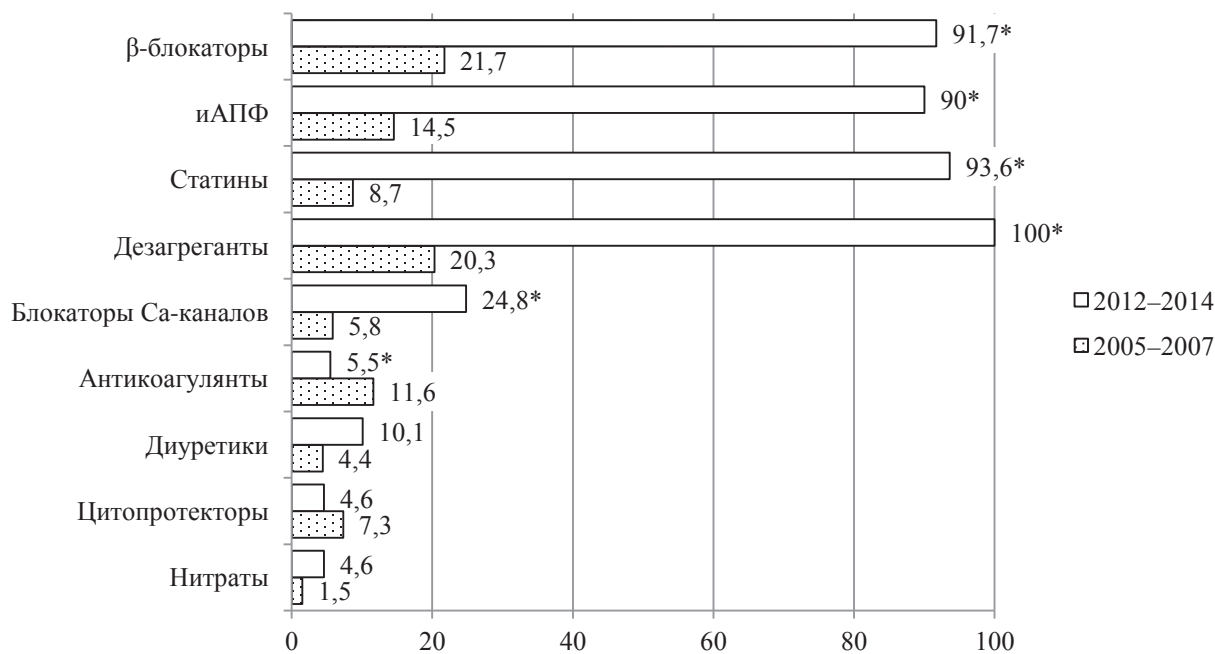
Фармакологическая реперфузия в остром периоде ИМ, развившегося в 2005–2007 годах, была выполнена в каждом десятом случае (10,2 %) из числа пациентов с наличием показаний для выполнения тромболитической терапии (сочетание изменений на ЭКГ и соблюдение временного диапазона в виде раннего обращения от момента первых симптомов заболевания) и при отсутствии противопоказаний к его проведению. Обращает на себя внимание крайне небольшая частота выполнения инвазивных процедур в данном периоде. Так, КВГ в остром периоде ИМ выполнена только в 8,7 % случаев, а внутрисосудистая реваскуляризация – в 33 % из них. В 2012–2014 годах отмечалась интенсификация инвазивной стратегии ведения молодых больных с ОИМ. Так, тромболитическая терапия по показаниям была выполнена трети больным (36,7 %), то есть в три раза чаще по срав-

нению с предыдущим временным интервалом, а КВГ проводилась практически всем больным – в 90 % случаев. При этом 72,5 % больных выполнялась коронарная ангиопластика.

Кроме того, нами проведен анализ медикаментозной терапии пациентов при выписке из стационара. В 2005–2007 годах после перенесенного ОИМ пациентам молодого возраста рекомендовались следующие лекарственные препараты: нитраты, бета-адреноблокаторы, блокаторы кальциевых каналов, дезагреганты, цитопротекторы, статины, ингибиторы АПФ, непрямые антикоагулянты, диуретики. Чаще других назначались дезагреганты – каждому пятому больному (20,3 %). Остальные классы препаратов, жизненно необходимых пациентам, перенесшим ОИМ, назначались существенно реже: гиполипидемические средства – в 8,7 %, ингибиторы АПФ – в 14,5 %, бета-адреноблокаторы – в 17,4 % случаев. При анализе характера медикаментозной терапии в 2012–2014 годах, а также частоты и интенсивности применения основных классов лекарственных препаратов, рекомендуемых больным, перенесшим ОИМ, отмечены значительные положительные изменения (рис.). Число пациентов, которым рекомендовался прием бета-адреноблокаторов, увеличилось в 4 раза, ингибиторов АПФ – в 6 раз, статинов – почти в 11 раз. Дезагреганты принимали все пациенты.

Обсуждение

При изучении динамики ОИМ среди пациентов молодого возраста установлено, что гендерный состав больных существенно не изменился. Несмотря на увеличение абсолютного числа пациентов молодого возраста, доля их в структуре больных с ОИМ осталась прежней и составила в среднем 5 %. Особенности течения ОИМ у молодых пациентов прежде всего является то, что заболевание развивается, как правило, на отягощенном анамнестическом фоне и при наличии широкой распространенности в этой популяции факторов риска ИБС. Проведенный анализ выявил, что частота встречаемости артериальной гипертензии и патологии углеводного обмена не только не снижается, но и имеет некоторую тенденцию к увеличению. На наш взгляд, установленный рост распространенности СД является относительным и может быть обусловлен улучшением выявляемости за счет внедрения целевой диспансеризации населения. Отмечено существенное сокращение числа курящих лиц за счет тех пациентов, кто отказался от курения. Однако частота выявления дислипидемии и средние значения показателей



* Уровень достоверности $p < 0,05$.

Рис. Сравнительный анализ интенсивности медикаментозной терапии у пациентов молодого возраста, перенесших острый инфаркт миокарда, %

липидного профиля остались на прежнем уровне. На основании изучения анамнеза заболевания часть пациентов до развития индексного события уже можно отнести к категории очень высокого риска, поскольку каждый десятый из них перенес в прошлом один и более ИМ. Несмотря на это, больные игнорировали первые признаки ухудшения самочувствия и обращались за медицинской помощью не своевременно, а по факту уже состоявшегося коронарного события. Объяснить причины подобного поведения можно с двух позиций. С одной стороны, у пациента могут отсутствовать элементарные знания о симптомах прогрессирования заболевания и тактике поведения в этой ситуации. С другой стороны, немалая ответственность лежит и на медицинских работниках, в обязанности которых вменяется реализация принципов вторичной профилактики. Отчасти и по этим причинам длительность временных задержек от первого врачебного контакта до диагностики и выполнения реваскуляризирующих процедур не изменилась за многолетний период наблюдения. Несмотря на повышение доступности высокотехнологичной медицинской помощи и преимущественную госпитализацию больных в специализированный стационар, от момента появления первых симптомов заболевания до выполнения интервенционных вмешательств проходит более трех часов. Как демонстрируют проведенные ранее исследования, прогноз больных молодого возраста коррелирует со временем от

момента развития симптоматики до реваскуляризации [9]. Согласно результатам нашего исследования, длительность этого интервала существенно не изменилась за время наблюдения. Выраженная положительная динамика обнаружена в вопросах медикаментозной поддержки постинфарктных пациентов, что проявлялось в значительном увеличении частоты назначения четырех жизненно важных групп лекарственных препаратов.

Заключение

Частота ОИМ среди молодых пациентов существенно не изменилась, так же как и гендерный состав, который за многолетний период наблюдения был представлен преимущественно мужчинами. За время наблюдения установлено, что ОИМ у пациентов молодого возраста стал чаще развиваться на фоне СД, что, вероятно, связано не столько с возросшей заболеваемостью, сколько с активной выявляемостью. Несмотря на позитивные тенденции снижения числа курящих, этот фактор риска по-прежнему сохраняет лидирующие позиции у пациентов молодого возраста. Крайне низкой сохраняется обращаемость молодых пациентов за медицинской помощью при появлении клинической симптоматики прогрессирования коронарной недостаточности, в том числе и среди больных, перенесших ИМ ранее. Вместе с тем установлено достоверное сокращение периода боль – вызов СМП, в течение которого пациенты откладывают первое медицинское обращение. Отмечена поло-

жительная динамика и в вопросах тактического ведения и медикаментозного сопровождения изучаемой категории пациентов, которая проявилась в преимущественной госпитализации больных молодого возраста в сосудистые центры и лечения их, согласно существующим рекомендациям и стандартам.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. *Bolooki H. M.* Acute myocardial infarction. Cleveland Clinic. 2010. URL: <http://www.clevelandclinimed.com/medicalpubs/diseasemanagement/cardiology/acute-myocardial-infarction/>.

2. *Артамонова Г. В., Максимов С. А., Табакаев М. В.* Тенденции смертности населения трудоспособного возраста от болезней системы кровообращения в Российской Федерации и Кемеровской области. *Здравоохранение Российской Федерации.* 2015; 59 (6): 19–24.

Artamonova G. V., Maksimov S. A., Tabakaev M. V. Tendencii smertnosti naselenija trudosposobnogo vozrasta ot boleznej sistemy krovoobrashhenija v Rossijskoj Federacii i Kemerovskoj oblasti. *Zdravoohranenie Rossijskoj Federacii.* 2015; 59 (6): 19–24.

3. *Гарганеева А. А., Округин С. А., Борель К. Н.* Догоспитальная и госпитальная летальность от острого инфаркта миокарда в г. Томске, по данным регистра острого инфаркта миокарда. *Кардиологический вестник.* 2014; 3: 64–68.

Garganeeva A. A., Okrugin S. A., Borel' K. N. Dogospital'naja i gospital'naja letal'nost' ot ostrogo infarkta miokarda v g. Tomske po dannym registra ostrogo infarkta miokarda. *Kardiologicheskij vestnik.* 2014; 3: 64–68.

4. *Morillas P., Bertomeu V., Pabón P.* Characteristics and outcome of acute myocardial infarction in young patients. The PRIAMHO II study. *Cardiology.* 2007; 107: 217–225.

5. *Оганян К. М., Стрельцов Н. М.* Занятость населения и ее регулирование. СПб.; 2008.

Oganjan K. M., Strel'cov N. M. Zanjatost' naselenija i ee regulirovanie. St. Peterburg; 2008.

6. *Бойцов С. А., Довгалевский П. Я., Груднев В. И.* Сравнительный анализ данных российского и зарубежных регистров острого коронарного синдрома. *Кардиологический вестник.* 2010; 1: 82–86.

Bojcov S. A., Dovgalevskij P. Ja., Gridnev V. I. Sravnitel'nyj analiz dannyh rossijskogo i zarubezhnyh registrov ostrogo koronarnogo sindroma. *Kardiologicheskij vestnik.* 2010; 1: 82–86.

7. *Gartner C., Walz L., Bauernschmitt E.* The causes of pre-hospital delay in myocardial infarction. *Dtsch. Arztebl. Int.* 2008; 105: 286–291.

8. *Park Y. H., Kang G. H., Song B. G.* Factors related to pre-hospital time delay in acute ST-segment elevation myocardial infarction. *J. Korean. Med. Sci.* 2008; 105: 864–869.

9. *Rathore S. S., Curtis J. P., Chen J.* Association of door-to-balloon time and mortality in patients admitted to hospital with ST elevation myocardial infarction: National cohort study. *BMJ.* 2009; 338. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.b1807>.

Статья поступила 28.04.2016

Для корреспонденции:

Борель Ксения Ншановна
 Адрес: 634012, Томск,
 ул. Киевская, 111а
 Тел.: +7-913-85-86-000
 E-mail: borel.ks@ya.ru

For correspondence:

Borel Ksenia
 Address: 111A, Kievskaya st., Tomsk,
 634012, Russian Federation
 Tel.: +7-913-85-86-000
 E-mail: borel.ks@ya.ru

УДК 616.132.2-008.6:616.155.2]-06:616.8-008.64

ЭНЕРГОДЕФИЦИТ ТРОМБОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ В СОЧЕТАНИИ С ТРЕВОЖНО-ДЕПРЕССИВНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ

Н. Ю. ШИМОХИНА^{1,3}, А. А. САВЧЕНКО^{1,2}, М. М. ПЕТРОВА¹, М. С. ЧЕРНЯЕВА¹

¹ Государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего профессионального образования «Красноярский государственный
медицинский университет им. В. Ф. Войно-Ясенецкого». Красноярск, Россия

² Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский
центр Сибирского отделения Российской академии наук» обособленное подразделение
«Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера». Красноярск, Россия

³ Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Красноярская межрайонная
клиническая больница скорой медицинской помощи им. Н. С. Карповича». Красноярск, Россия

Цель. Изучение активности ферментов тромбоцитов у больных с острым коронарным синдромом (ОКС) в сочетании с тревожно-депрессивными расстройствами (ТДР).

Материалы и методы. Обследовано 315 пациентов обоего пола в первые 24 часа от развития острого коронарного синдрома. Были сформированы две группы: первая – больные с ОКС с ТДР (n=161) и вторая – больные с ОКС без ТДР (n=154). В первые 24 часа после госпитализации пациентов и в динамике заболевания на 10-е сутки с помощью методов биoluminesцентного анализа проведено исследование активности НАД- и НАДФ-зависимых дегидрогеназ в тромбоцитах больных.

Результаты. У больных с ОКС без ТДР выявлено снижение уровня активности аэробного дыхания на фоне нарушения взаимосвязи цикла Кребса с реакциями аминокислотного обмена, но при сохранении нормального уровня интенсивности анаэробного дыхания. У больных с ОКС с ТДР на всех этапах обследования выявлено снижение активности анаэробного и аэробного дыхания на фоне сниженного переноса продуктов аминокислотного обмена на реакции цикла Кребса.

Выводы. Таким образом, у больных с ОКС с ТДР выявлено более выраженное изменение энергетического метаболизма, что может являться одной из патофизиологических причин нарушения функциональной активности тромбоцитов в процессах гемостаза.

Ключевые слова: метаболизм тромбоцитов, острый коронарный синдром, тревожно-депрессивные расстройства.

ENERGY DEFICIENCY OF PLATELETS IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME IN COMBINATION WITH ANXIETY AND DEPRESSIVE DISORDERS

N. YU. SHIMOKHINA^{1,3}, A. A. SAVCHENKO^{1,2}, M. M. PETROVA¹, M. S. CHERNYAEVA¹

¹ Krasnoyarsk State Medical University named after professor V. F. Voyno-Yasenetsky. Krasnoyarsk, Russia

² Research Institute of Medical Problems of the North. Krasnoyarsk, Russia

³ Clinical Emergency Hospital name of N. S. Karpovich. Krasnoyarsk, Russia

Purpose. We study of enzyme activity of blood platelets in patients with acute coronary syndrome (ACS) in a combination with anxiety and depressive disorders (ADD).

Materials and methods. We examined 315 patients of both sexes in the first 24 hours of the ACS. There were 154 ACS patients without ADD and 161 patients with ADD. We researched the activity of the NAD and NADP-dependent dehydrogenases in platelets of the patients using bioluminescence assay methods in the first 24 hours after the patients' admission and in the disease progress on the 10th day.

Results. A distinctive feature of the platelet metabolism in patients with ACS without ADD is a decreased level of aerobic respiration activity accompanied with the violation of interrelation between the Krebs cycle and reactions of amino acid metabolism while anaerobic respiration intensity is at a normal level. Patients who had ACS with ADD at all the stages of the examination had decreased activity of both anaerobic and aerobic respiration beside the disrupted connection between the products of amino acid metabolism and the Krebs cycle reactions.

Conclusion. ACS patients with ADD had a more pronounced change in the platelet energy metabolism, which may be one of the pathophysiological causes of the violation of the functional platelet activity in the hemostasis.

Key words: metabolism of platelets, acute coronary syndrome, anxiety and depressive disorders.

Введение

Несмотря на успехи современной медицины, ишемическая болезнь сердца (ИБС) остается ведущей причиной смертности от заболеваний во всем мире [1]. Одной из форм дестабилизации ИБС является острый коронарный синдром (ОКС).

Депрессия считается независимым фактором риска развития сердечно-сосудистой смертности и заболеваемости у больных с ишемической болезнью сердца. Приблизительно 20–40 % людей, госпитализированных по поводу ОКС, испытывают симптомы депрессии и тревоги, в последующем в два раза чаще сталкиваясь с нежелательными коронарными событиями, чем лица без аффективных расстройств [2]. Несмотря на эти свидетельства, механизмы, лежащие в основе существующей связи между тревожно-депрессивными расстройствами (ТДР) и ИБС, остаются недостаточно изученными [3, 4].

Основной причиной возникновения ОКС являются процессы, приводящие к нарушению целостности атеросклеротической бляшки, активации и агрегации тромбоцитов, что в конечном итоге приводит к развитию коронарного тромбоза и сердечно-сосудистым осложнениям [5]. Одним из возможных механизмов усиленной активации и агрегации тромбоцитов у больных с тревожно-депрессивными расстройствами может быть изменение концентрации внутритромбоцитарных моноаминов, катехоламинов и серотонина [3, 4, 6, 7].

Традиционно центральную роль в процессах гемостаза и тромбоза отводят тромбоцитам [4, 5]. Несмотря на отсутствие в тромбоцитах клеточного ядра, эти клетки наделены способностью синтезировать белок и эффективно реагировать на внешние раздражители [6, 7]. Функциональная активность тромбоцитов во многом определяется состоянием их метаболической системы. Пластические звенья метаболизма определяют синтез поверхностных рецепторов и гуморальных факторов гемостаза, энергетический обмен поставляет энергию для данных процессов [7, 8]. В связи с этим интенсивность различных метаболических процессов тромбоцитов характеризует их функциональные свойства и во многом определяет активность системы гемостаза.

Таким образом, целью исследования является характеристика уровней активности ферментов тромбоцитов у больных с ОКС в сочетании с ТДР.

Материалы и методы

Обследовано 315 пациентов в первые 24 часа от развития ОКС (средний возраст – 64,2±0,8 года,

165 мужчин и 150 женщин). Диагноз ОКС устанавливался согласно рекомендациям ВНОК [9, 10]. Критерии исключения: сопутствующий сахарный диабет, возраст пациентов младше 35 лет и старше 75 лет, беременность, тяжелая сопутствующая патология (почечная недостаточность, последствия инсульта), сердечная недостаточность III стадии, кардиогенный шок при поступлении в стационар, отсутствие информированного согласия. Группу контроля составили 54 относительно здоровых добровольца (средний возраст 59,6±1,4 года, 28 мужчин и 26 женщин).

Все больные в первые 72 часа после перевода из реанимационной палаты были протестированы с помощью госпитальной шкалы тревоги и депрессии, опросника Бека, шкалы депрессии Центра эпидемиологических исследований США и теста Спилбергера – Ханина для изучения уровня реактивной и личностной тревожности [11]. При обследовании пациентов тревожно-депрессивные расстройства были выявлены у 161 (51,1 %) пациента. У 154 (48,9 %) человек расстройств аффективного спектра не обнаружено. Были сформированы две группы: первая – больные с ОКС с ТДР и вторая – больные с ОКС без ТДР. Различий между группами по клинико-anamnestическим характеристикам не обнаружено.

Уровни активности НАД(Ф)-зависимых дегидрогеназ в тромбоцитах крови больных с ОКС определяли с помощью билюминесцентного метода. Билюминесцентный анализ проводили с использованием биферментного препарата, выделенного из *Photobacterium leognathi* (получен в Институте биофизики СО РАН, Красноярск), и биохемилюминесцентного анализатора БХЛ-3606М (СКТБ «Наука», Красноярск). Данным методом определялась активность следующих ферментов: глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г6ФДГ), глицерол-3-фосфатдегидрогеназы (Г3ФДГ), НАДФ-зависимой малатдегидрогеназы (НАДФ-МДГ), НАД- и НАДН-зависимой лактатдегидрогеназы (ЛДГ и НАДН-ЛДГ), НАД- и НАДН-зависимой малатдегидрогеназы (МДГ и НАДН-МДГ), НАДФ- и НАДФН-зависимой глутаматдегидрогеназы (НАДФГДГ и НАДФН-ГДГ), НАД- и НАДН-зависимой глутаматдегидрогеназы (НАДГДГ и НАДН-ГДГ), НАД- и НАДФ-зависимых изоцитратдегидрогеназ (НАДИЦДГ и НАДФИЦДГ) и глутатионредуктазы (ГР).

Исследование активности ферментов тромбоцитов проводилось в обеих группах больных в первые 24 часа после госпитализации пациентов в палату интенсивной терапии и в динами-

ке на 10-е сутки перед выпиской из стационара. В группе контроля проведено тестирование для выявления тревожно-депрессивных расстройств и однократное исследование активности ферментов тромбоцитов.

Описание выборки производили с помощью подсчета медианы (Me) и интерквартильного размаха в виде 25 и 75 перцентилей (C25 и C75). Достоверность различий между показателями независимых выборок (сравнение с показателями контрольной группы) оценивали по непараметрическому U-критерию Манна – Уитни. Достоверность различий между показателями зависимых выборок (сравнение в каждой группе больных между 1-ми и 10-ми сутками обследования) оценивали по непараметрическому T-критерию Вилкоксона. Статистический анализ осуществляли в пакете программ Statistica 7.0 (StatSoftInc. 2004).

Результаты

При исследовании уровней активности НАДФ-зависимых дегидрогеназ в тромбоцитах больных с ОКС с сопутствующими ТДР обнаружено, что

в 1-е сутки госпитализации значительно снижается активность НАДФН-ГДГ (рис. 1а). При выписке из стационара, на 10-е сутки, активность НАДФН-ГДГ повышается в сравнении с 1-ми сутками, но все еще остается пониженной в сравнении с контролем.

В 1-е сутки госпитализации в стационар у больных с ОКС независимо от наличия или отсутствия ТДР обнаружено снижение в сравнении с контролем уровней активности Г6ФДГ. Кроме того, низкая активность фермента в сравнении с контролем сохранялась и к выписке пациентов из стационара на 10-е сутки (рис. 1б). У больных с ОКС с сопутствующими ТДР в 1-е сутки заболевания уровни активности НАДФМДГ в тромбоцитах достоверно не отличаются от значений контроля, однако на 10-е сутки госпитализации наблюдается их значительное снижение в сравнении с контрольными показателями (рис. 1в).

У больных с ОКС с сопутствующими ТДР на 10-е сутки госпитализации в сравнении с пациентами без ТДР наблюдается достоверное повышение активности НАДФН-ГДГ ($p=0,042$) (рис. 1а).

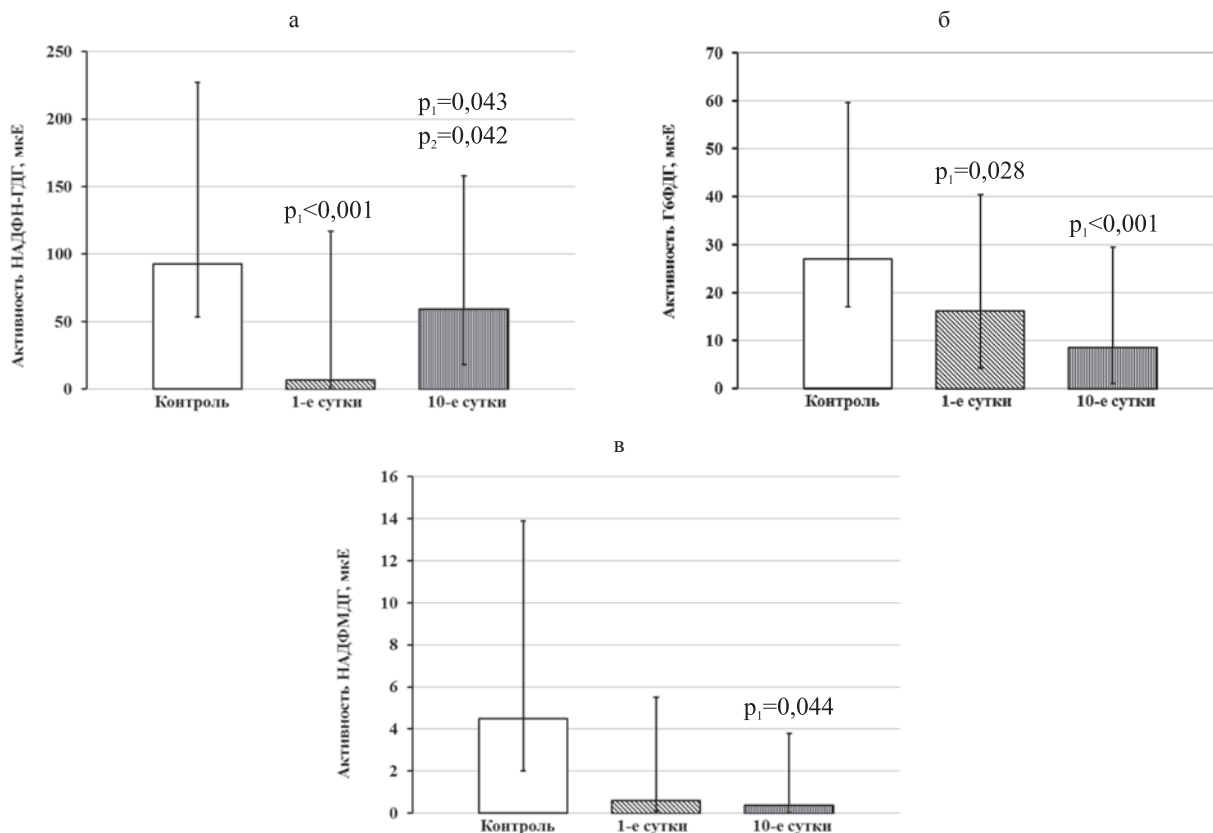


Рис. 1. Активность НАДФ-зависимых дегидрогеназ тромбоцитов у больных с ОКС в сочетании с ТДР:
 p_1 – статистически значимые различия с показателями контрольной группы;
 p_2 – статистически значимые различия с показателями больных с ОКС на 1-е сутки обследования

У больных с ОКС в сочетании с ТДР при исследовании уровней активности НАД-зависимых дегидрогеназ тромбоцитов обнаружено, что в 1-е сутки поступления в стационар активность ЛДГ достоверно снижена в сравнении с данными группы контроля. Однако на 10-е сутки госпитализации происходит еще более значительное снижение уровня данного фермента в сравнении с показателями контроля (рис. 2а).

Кроме того, в сравнении с контролем как в 1-е сутки госпитализации, так и на 10-е сутки, к выписке пациентов из стационара, у больных с ОКС с сопутствующими ТДР отмечается снижение уровней активности в тромбоцитах крови ГЗФДГ, МДГ и НАДН-МДГ (рис. 2б-г).

В 1-е сутки обследования у больных с ОКС без ТДР в сравнении с контролем обнаружено более чем в два раза снижение уровня активности Г6ФДГ (рис. 3а). Более того, в динамике на 10-е сутки пребывания в стационаре активность фермента относительно значений контроля продолжает снижаться.

В 1-е сутки поступления в стационар у больных с ОКС без ТДР активность НАДФИЦДГ досто-

верно не отличается от показателей контроля, однако в динамике на 10-е сутки происходит значительное снижение ее уровня (рис. 3б). Кроме того, в 1-е сутки заболевания у больных с ОКС без ТДР снижена активность НАДФН-ГДГ в тромбоцитах, которая остается пониженной и на 10-е сутки обследования (рис. 3в).

При исследовании уровней активности НАД-зависимых дегидрогеназ в тромбоцитах больных с ОКС без ТДР обнаружено, что и в 1-е сутки заболевания, и в динамике, на 10-е сутки, в сравнении с контролем снижены уровни активности ГЗФДГ и НАДН-МДГ (рис. 4а, б). Кроме того, в 1-е сутки обследования у больных с ОКС без ТДР активность МДГ в тромбоцитах достоверно не отличается от значений контроля, тогда как на 10-е сутки ее уровень значительно снижается в сравнении с контрольным (рис. 4в). Похожим образом изменяется активность НАДН-ЛДГ у больных с ОКС без ТДР, в частности, в 1-е сутки заболевания ее уровень не отличается от значений контроля, тогда как на 10-е сутки наблюдения отмечается снижение активности фермента относительно значений при поступлении в стационар (рис. 4г).

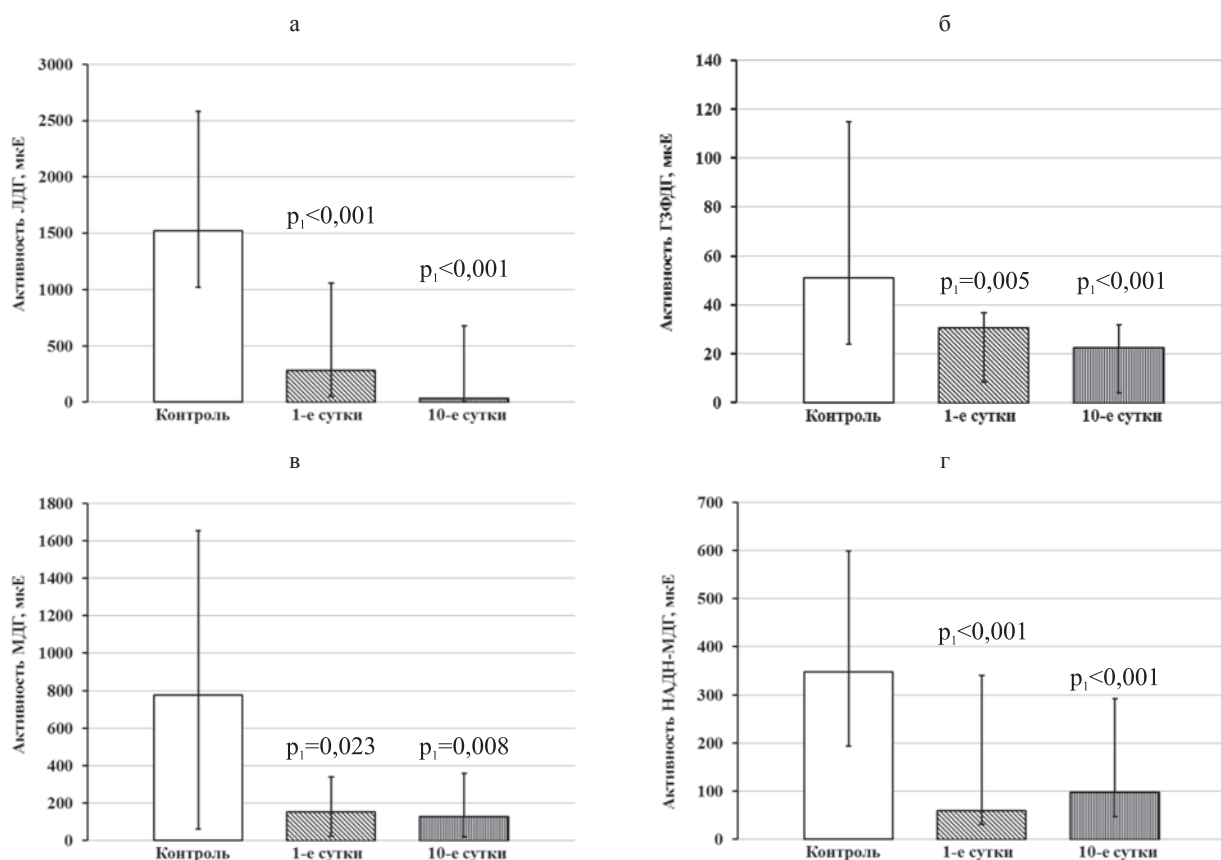


Рис. 2. Активность НАД-зависимых дегидрогеназ в тромбоцитах больных с ОКС в сочетании с ТДР: p_1 – статистически значимые различия с показателями контрольной группы

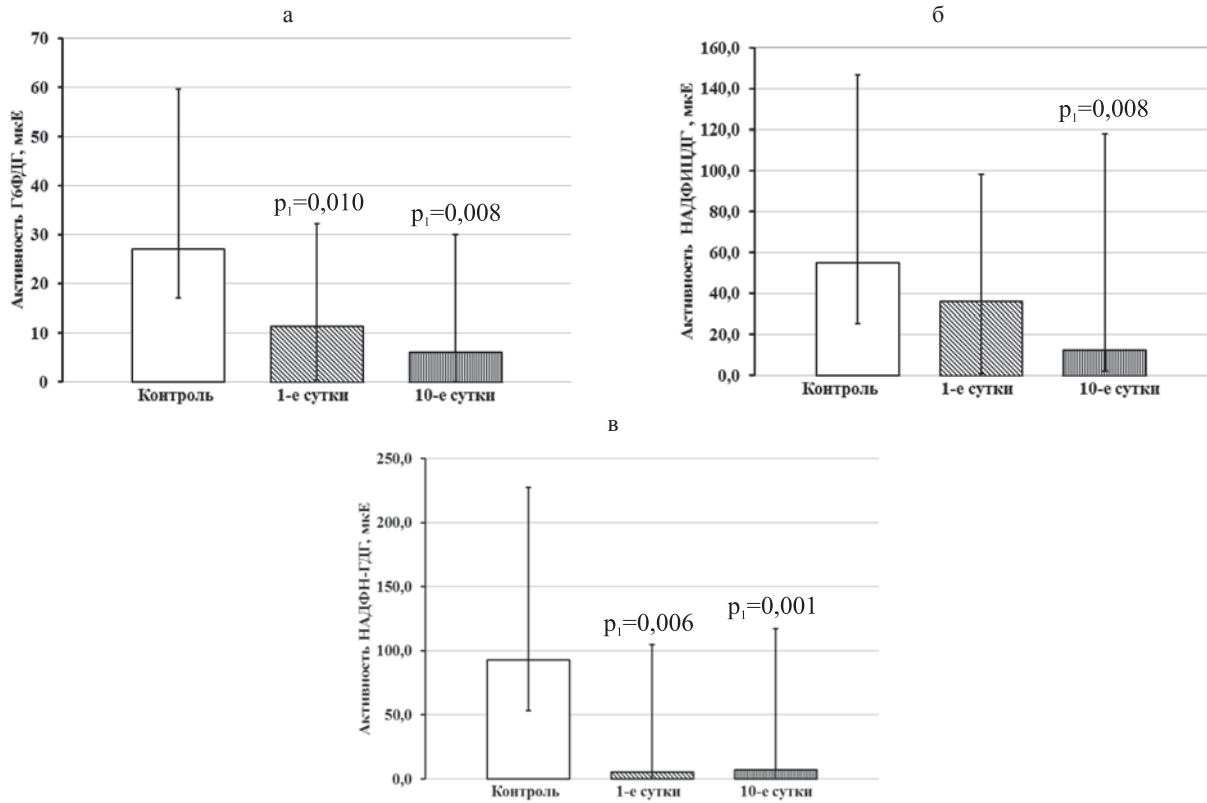


Рис. 3. Активность НАДФ-зависимых дегидрогеназ тромбоцитов у больных с ОКС без ТДР:
 p_1 – статистически значимые различия с показателями контрольной группы

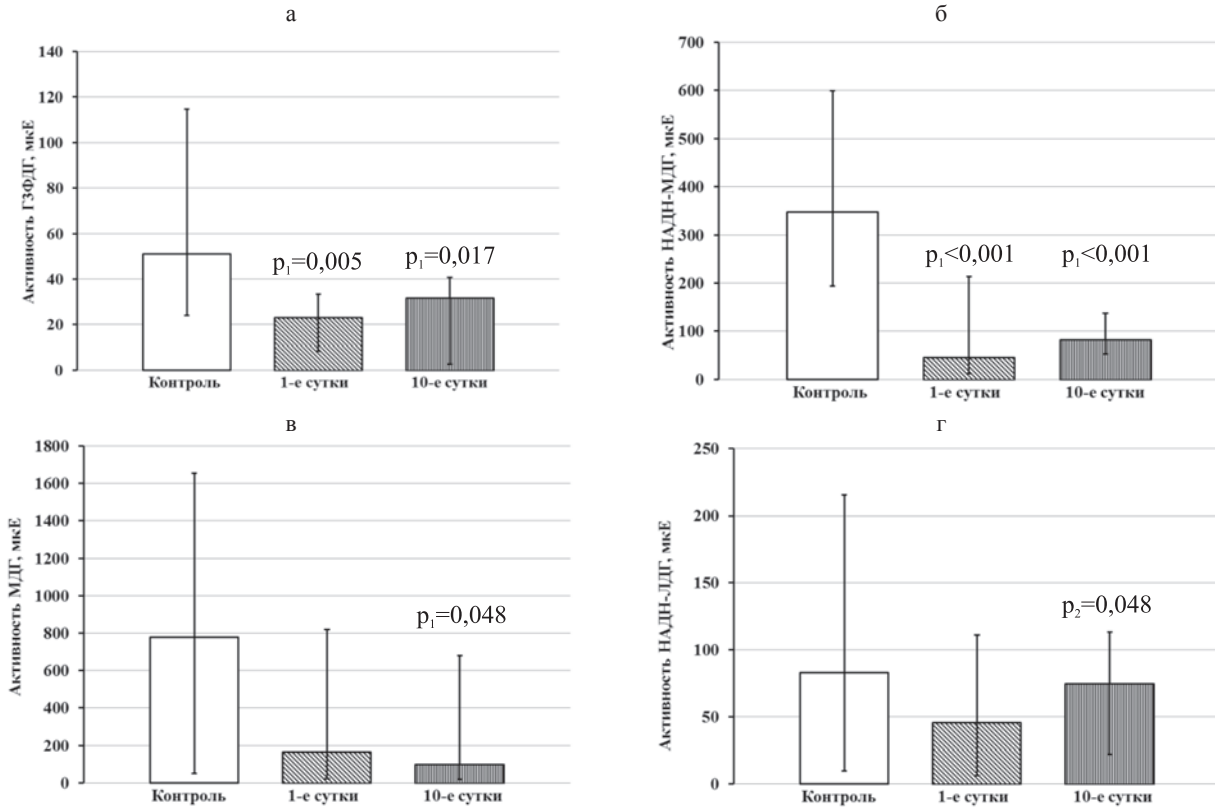


Рис. 4. Активность НАД-зависимых дегидрогеназ тромбоцитов у больных с ОКС без ТДР:
 p_1 – статистически значимые различия с показателями контрольной группы;
 p_2 – статистически значимые различия с показателями больных с ОКС на 1-е сутки обследования

Обсуждение

Известно, что любая функциональная активность клетки обеспечивается процессами энергообеспечения, либо последовательной активацией различных этапов дыхательной цепи (при наличии необходимого количества субстратов, кофакторов и кислорода), либо активацией анаэробного гликолиза. Путь компенсации энергообеспечения, как правило, зависит от длительности и интенсивности функционального напряжения клетки.

Ферменты, изученные в данной работе, относятся к дегидрогеназам – представителям класса оксидоредуктаз, катализирующих реакции дегидрирования органических веществ и выполняющих роль промежуточных переносчиков водорода в процессе дыхания. Кроме того, дегидрогеназы участвуют в процессе катаболизма всех типов питательных веществ, реакции с их участием лежат в основе биологического окисления, тесно связанного с обеспечением клеток энергией. Отношение концентраций восстановленных к окисленным формам макроэргических коферментов, например НАДН/НАД⁺, является основным механизмом, определяющим энергетический потенциал клеток. В настоящее время очень мало известно об особенностях биоэнергетических процессов, катаболических и анаболических путях, связанных с нормальным функционированием и поддержанием гомеостаза тромбоцитарных клеток. По данным А. Р. Sommer и М. А. Trelles, гликолиз и окислительное фосфорилирование играют важную роль для энергетического метаболизма тромбоцитов [6]. Поскольку многие функции тромбоцитов энергозависимы, например секреция и адгезия, АДФ-индуцированная агрегация, исследование активности дегидрогеназ позволит определить интенсивность биоэнергетического метаболизма клеток.

Г6ФДГ является ключевым ферментом окисления глюкозы в пентозофосфатном цикле (ПФЦ), от активности которого зависит ряд анаболических процессов [12]. Поскольку функционирование ПФЦ контролируется Г6ФДГ, то можно считать, что значение каталитической активности этого фермента распространяется на весь цикл. У всех больных с ОКС независимо от наличия или отсутствия ТДР активность этого фермента снижается уже в 1-е сутки заболевания и сохраняется на пониженном уровне весь период исследования. Следовательно, в тромбоцитах больных с ОКС снижается интенсивность ПФЦ, но при этом снижается и отток субстратов на биоэнергетические процессы, что свидетельствует об ингибировании реакций макромолекулярного синтеза.

Вторым исследуемым ферментом, влияющим на интенсивность субстратного потока по гликолизу, является ГЗФДГ. Данный фермент осуществляет перенос продуктов липидного катаболизма на реакции анаэробного окисления глюкозы [8, 13]. Как и в предыдущем случае, у всех больных с ОКС независимо от наличия или отсутствия аффективных расстройств активность ГЗФДГ в тромбоцитах снижена уже в 1-е сутки исследования и остается на пониженном уровне к выписке пациентов из стационара на 10-е сутки.

Снижение оттока субстратов (за счет низкой активности Г6ФДГ) с гликолиза и понижение притока продуктов метаболизма липидов и жирных кислот на гликолиз (низкая активность ГЗФДГ) позволяют предположить отсутствие изменений интенсивности субстратного потока на уровне анаэробного гликолиза. Действительно, обнаружено, что активность анаэробной реакции ЛДГ (НАДН-ЛДГ), характеризующей состояние терминальных реакций анаэробного гликолиза [14], в тромбоцитах больных с ОКС изменяется незначительно. Только у больных с ОКС без ТДР к выписке из стационара на 10-е сутки повышается активность данного фермента в сравнении с 1-м днем исследования. У всех больных с ОКС независимо от сопутствующих аффективных расстройств отмечается снижение уровня НАДН-МДГ в тромбоцитах. Данный фермент осуществляет метаболическую поддержку дыхательной цепи в митохондриях, обеспечивая функционирование малат-аспартатного шунта [8, 15]. В связи с этим можно заключить, что в тромбоцитах больных с ОКС независимо от наличия или отсутствия ТДР снижается интенсивность пластических процессов, при ингибировании реакций липидного катаболизма и анаэробного гликолиза.

Несмотря на отсутствие клеточного ядра, срок циркуляции тромбоцитов в крови составляет 5–7 дней, в связи с чем поддержание их функционального гомеостаза в течение этого периода требует наличия стабильного и доступного источника метаболической энергии. Таким источником являются митохондрии [5, 7]. В состоянии покоя источником энергообеспечения тромбоцитов служат процессы окислительного фосфорилирования и гликолиза. Процесс утилизации глюкозы в тромбоцитах протекает как в анаэробных, так и в аэробных условиях, причем анаэробный гликолиз значительно интенсивнее аэробного. Повышение функциональной активности тромбоцитов сопровождается активацией гликолиза. Продукты гликолиза в дальнейшем окисляются в митохондриях с образованием АТФ.

Особенностью метаболизма тромбоцитов у больных с ОКС без ТДР являются изменения в активности ферментов митохондриального компартмента в процессе лечения. Только у больных с ОКС без ТДР обнаружено снижение на 10-е сутки стационарного лечения уровней НАДФИЦДГ и МДГ. Реакция, катализируемая МДГ, является одной из лимитирующих ЦТК, следовательно, по изменению активности данного фермента можно судить об интенсивности процессов аэробного окисления глюкозы [8, 12, 16]. Кроме того, весь период наблюдения у больных с ОКС без ТДР снижена активность НАДФН-ГДГ, обеспечивающей поступление в ЦТК субстратов аминокислотного обмена [8, 17]. НАДФИЦДГ и НАДФГДГ являются вспомогательными дегидрогеназными реакциями митохондриального компартмента, функция которых направлена на повышение интенсивности субстратного потока по циклу Кребса [8]. Следовательно, у больных с ОКС без ТДР на 10-й день, к выписке из стационара, имеется недостаточность метаболических реакций митохондриального компартмента, заключающаяся в ингибировании реакций, обеспечивающих аэробную энергетику.

У больных с ОКС с сопутствующими ТДР изменения метаболизма тромбоцитов выявляются как со стороны цитоплазматического компартмента, так и митохондриального. Во-первых, у больных данной группы в течение всего наблюдаемого периода в тромбоцитах снижена активность аэробной реакции ЛДГ, в результате чего в митохондриальный компартмент может поступать пониженное количество лактата, что, соответственно, приведет к ингибированию ферментативных реакций цикла трикарбоновых кислот [8]. Во-вторых, только в тромбоцитах больных с ОКС с ТДР на 10-е сутки исследования снижается активность НАДФМДГ. Данный фермент осуществляет шунтирование медленных реакций лимонного цикла и входит в систему катаболизма ксенобиотиков [8, 12]. Соответственно, ингибирование активности НАДФМДГ характеризует снижение интенсивности компенсаторных процессов в системе внутриклеточного метаболизма, направленных на стимуляцию аэробных энергетических процессов и подавление активности реакций катаболизма ксенобиотиков, что реализуется на фоне лекарственной терапии. Кроме того, в 1-е сутки заболевания у больных с ОКС с сопутствующими ТДР отмечается низкий уровень НАДФН-ГДГ, фермента, определяющего НАДФН-зависимый отток субстратов с ЦТК. На 10-е сутки, к выписке данной группы больных из стационара, активность

НАДФН-ГДГ повышается, но остается ниже значений группы контроля. Снижение НАДФН-ГДГ можно рассматривать как компенсаторную реакцию, направленную на повышение интенсивности аэробного дыхания. Подобные изменения активности ферментов митохондриального компартмента в тромбоцитах позволяют отметить, что даже на фоне субстратного стимулирования лимонного цикла наблюдается недостаточность субстратного потока по нему, характеризующая ингибирование аэробного дыхания.

Заключение

Таким образом, у больных с ОКС независимо от наличия или отсутствия ТДР в течение всего периода наблюдения в тромбоцитах крови происходит снижение интенсивности аэробной энергетики, а также ингибирование процессов общего обмена энергией и биосинтеза триглицеридов, жиров и фосфолипидов. Подобное состояние внутриклеточного метаболизма характеризует нарушения в системах энергетического обмена и макромолекулярного синтеза, что, безусловно, повлияет на функциональную активность тромбоцитов. Особенностью состояния обменных процессов в тромбоцитах больных с ОКС без ТДР является снижение уровня активности аэробного дыхания на фоне нарушения взаимосвязи цикла Кребса с реакциями аминокислотного обмена, но при сохранении нормального уровня интенсивности анаэробного дыхания. У больных с ОКС с ТДР на всех этапах обследования снижена активность анаэробного и аэробного дыхания на фоне сниженного переноса продуктов аминокислотного обмена на реакции цикла Кребса. Поскольку основные функции тромбоцитов энергозависимы, более выраженное изменение энергометаболизма может являться одной из патофизиологических причин нарушения функциональной активности тромбоцитов в процессах гемостаза.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Самородская И. В., Кондрикова Н. В., Казачек Я. В., Барбараш О. Л., Бойцов С. А. Нозологическая структура смертности от болезней системы кровообращения в 2006 и 2013 годах. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2015; 4: 67–72.
2. Samorodskaja I. V., Kondrikova N. V., Kazachek Ja. V., Barbarash O. L., Bojcov S. A. The nosological structure of mortality from circulatory system diseases in 2006 and 2013. Kompleksnye problemy serdechno-sosudistyh zabolevanij. 2015; 4: 67–72. [In Russ.].
3. Bradley S. M., Rumsfeld J. S. Depression and cardiovascular disease. Trends Cardiovasc. Med. 2015; 25 (7): 614–622. DOI: 10.1016/j.tcm.2015.02.002.

3. Mazereeuw G., Herrmann N., Xu H., Blanchard A. P., Figeys D., Oh P. I., et al. Platelet activating factors are associated with depressive symptoms in coronary artery disease patients: a hypothesis-generating study. *Neuropsychiatr Dis. Treat.* 2015; 11: 2309–2314. DOI: 10.2147/NDT.S87111.
4. Sanner J. E., Frazier L. The role of platelet serotonin and depression in the acute coronary syndrome population. *Yale J. Biol. Med.* 2013; 86 (1): 5–13.
5. McFadyen J. D., Kaplan Z. S. Platelets are not just for clots. *Transfus. Med. Rev.* 2015; 29 (2): 110–119. DOI: 10.1016/j.tmr.2014.11.006.
6. Sommer A. P., Trelles M. A. Light pumping energy into blood mitochondria: a new trend against depression? *Photomed Laser Surg.* 2014; 32 (2): 59–60. DOI: 10.1089/pho.2014.9866.
7. Hroudová J., Fišar Z., Kitzlerová E., Zvěřová M., Raboch J. Mitochondrial respiration in blood platelets of depressive patients. *Mitochondrion.* 2013; 13 (6): 795–800. DOI: 10.1016/j.mito.2013.05.005.
8. Биохимия; под ред. Е. С. Северина. М.; 2003. Биохимия; pod red. E. S. Severina. Moscow; 2003.
9. Национальные клинические рекомендации. 4-е изд. М.; 2011. Nacional'nye klinicheskie rekomendacii. 4-e izd. Moscow; 2011.
10. Кауталан В. В., Барбараш О. Л. Спорные вопросы ведения пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST (обзор рекомендаций Европейского кардиологического общества 2015 г.). *Русский медицинский журнал.* 2015; 23 (26): 1524–1527.
- Kashtalap V. V., Barbarash O. L. Spornye voprosy vedenija pacientov s ostrym koronarnym sindromom bez pod'ema segmenta ST (obzor rekomendacij Evropejskogo kardiologičeskogo obščestva 2015 g.). *Russkij medicinskij zhurnal.* 2015; 23 (26): 1524–1527.
11. Smarr K. L., Keefer A. L. Measures of depression and depressive symptoms: Beck Depression Inventory-II (BDI-II), Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D), Geriatric Depression Scale (GDS), Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), and Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9). *Arthritis Care Res. (Hoboken).* 2011; 63 (11): 454–466. DOI: 10.1002/acr.20556.
12. Савченко А. А., Борисов А. Г. Основы клинической иммунометаболомики. Новосибирск; 2012. Savchenko A. A., Borisov A. G. Osnovy kliničeskoi immunometabolomiki. Novosibirsk; 2012.
13. De la Roche M., Tessier S. N., Storey K. B. Structural and functional properties of glycerol-3-phosphate dehydrogenase from a mammalian hibernator. *Protein J.* 2012; 31 (2): 109–119. DOI: 10.1007/s10930-011-9376-3.
14. Masterson J. E., Schwartz S. D. The enzymatic reaction catalyzed by lactate dehydrogenase exhibits one dominant reaction path. *Chem. Phys.* 2014; 442 (17): 132–136.
15. Poggi C. G., Slade K. M. Macromolecular crowding and the steady-state kinetics of malate dehydrogenase. *Biochemistry.* 2015; 54 (2): 260–267. DOI: 10.1021/bi5011255.
16. Bartholomae M., Meyer F. M., Commichau F. M., Burkovski A., Hillen W., Seidel G. Complex formation between malate dehydrogenase and isocitrate dehydrogenase from *Bacillus subtilis* is regulated by tricarboxylic acid cycle metabolites. *FEBS J.* 2014; 281 (4): 1132–1143. DOI: 10.1111/febs.12679.
17. Sharkey M. A., Oliveira T. F., Engel P. C., Khan A. R. Structure of NADP(+)-dependent glutamate dehydrogenase from *Escherichia coli*—reflections on the basis of coenzyme specificity in the family of glutamate dehydrogenases. *FEBS J.* 2013; 280 (18): 4681–4692. DOI: 10.1111/febs.12439.

Статья поступила 06.06.2016

Для корреспонденции:

Шимохина Наталья Юрьевна

Адрес: 660022, Красноярск,

ул. Партизана Железняка, 1

Тел.: +7-923-456-93-92

E-mail: doctorkardiolog99@rambler.ru

For correspondence:

Shimokhina Natalya

Address: 1, Partizana Zheleznyaka st.,

Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation

Tel.: +7-923-456-93-92

E-mail: doctorkardiolog99@rambler.ru

ИНВАЗИВНАЯ КАРДИОЛОГИЯ

INVASIVE CARDIOLOGY

УДК 616.132.2-007.272-07

ФРАКЦИОННЫЙ РЕЗЕРВ КАК СПОСОБ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЗНАЧИМОСТИ ТАНДЕМНЫХ И БИФУРКАЦИОННЫХ СТЕНОЗОВ, ПОРАЖЕНИЯ СТВОЛА ЛЕВОЙ КОРОНАРНОЙ АРТЕРИИ

J. MALLIDI, MD, MHS; A. LOTFI, MD, FSCAI
ПЕРЕВОД ВЫПОЛНИЛИ Н. А. КОЧЕРГИН, А. М. КОЧЕРГИНА

Пациенты с тандемными и бифуркационными стенозами, поражением ствола левой коронарной артерии и острым коронарным синдромом не включаются в клинические исследования, изучающие фракционный резерв кровотока. Измерение фракционного резерва кровотока, а также интерпретация его результатов представляют особые затруднения, так как в каждом случае имеются особенности коронарной гемодинамики.

Согласно имеющимся данным, определение фракционного резерва кровотока при проведении реваскуляризации миокарда является безопасным и эффективным методом, однако доказательная база недостаточна, что обуславливает потребность в дальнейших исследованиях.

Ключевые слова: фракционный резерв кровотока, тандемный стеноз, бифуркационные поражения, поражение ствола левой коронарной артерии.

FRACTIONAL FLOW RESERVE FOR THE EVALUATION OF TANDEM AND BIFURCATION LESIONS, LEFT MAIN, AND ACUTE CORONARY SYNDROMES

J. MALLIDI, MD, MHS; A. LOTFI, MD, FSCAI
AUTHORS OF TRANSLATION N. A. KOCHERGIN, A. M. KOCHERGINA

Subjects with tandem lesions bifurcation lesions, left main disease and acute coronary syndrome are not included in trials supporting fractional flow reserve (FFR)-guided revascularization.

Assessment and interpretation of FFR in these clinical scenarios is technically challenging due to the unique changes in flow hemodynamics in each of these situations.

The existing literature supports the safety of using FFR to guide revascularization in these situations; however, the evidence is limited and further research is warranted.

Key words: FFR, tandem lesions, bifurcation lesions, left main disease.

Введение

Фракционный резерв кровотока (ФРК) является хорошо изученным вспомогательным методом при проведении коронарной ангиографии, который позволяет объективизировать гемодинамическую значимость пограничных (40–70 %) стенозов коронарных артерий.

Под ФРК понимают соотношение фактического кровотока в эпикардальной коронарной артерии с имеющимся стенозом к кровотоку в той же артерии без стенотического поражения в условиях максимально достигнутой гиперемии [1].

В случае односудистого поражения коронарной артерии ФРК может быть измерен как соотношение среднедистального внутрисудистого давления в коронарной артерии и среднего давления в аорте в условиях максимально достигнутой гиперемии.

Существуют многоцентровые рандомизированные исследования, в ходе которых проводилась коронарная реваскуляризация с поддержкой ФРК

[2–4]. Тем не менее в ежедневной клинической практике нередко встречаются тандемные, бифуркационные стенозы, поражение ствола левой коронарной артерии (СтЛКА).

Данных, описывающих интерпретацию результатов ФРК в вышеназванных клинических ситуациях, недостаточно.

В настоящей работе описаны технические особенности и возможные затруднения при измерении ФРК, а также в интерпретации получаемых результатов и применении этих данных для определения тактики реваскуляризации.

Фракционный резерв кровотока при тандемных стенозах

Под тандемным стенозом понимают наличие двух поражений, разделенных между собой сегментом неизменной коронарной артерии.

При такой анатомии коронарного поражения, дистальный стеноз ограничивает коронарный кровоток, тем самым маскируя истинную тя-

жесть поражения [5]. Следовательно, при таких поражениях ФРК рассчитывается как отношение среднедистального внутрисосудистого давления в коронарной артерии к среднему давлению в аорте, так как показатели ФРК для проксимального поражения искажаются при наличии дистального поражения, и, напротив, данные при измерении дистального стеноза искажены из-за изменений кровотока вследствие наличия проксимального поражения.

De Bruyne с коллегами [5] разработали и апробировали на животных при тандемных стенозах методику измерения ФРК, моделирующую расчет ФРК независимо от тандемного стеноза.

ФРК для каждого из серии стенозов может быть рассчитан изолированно посредством измерения проксимального давления в аорте (P_a), давления дистальнее стеноза (P_d), давления между двумя стенозами (P_m) и измерения давления заклинивания коронарных артерий в условиях достигнутой гиперемии [5].

Частично вышеописанная методика была валидизирована Rijls с коллегами [6] на человеческой модели.

Истинный показатель ФРК (ФРК-и) для каждого из стенозов, измеренный после стентирования другого, был сопоставим с расчетным показателем ФРК (ФРК-р) до стентирования ($r=0,92$) [6].

С практической точки зрения для использования вышеописанной методики могут быть некоторые ограничения. Давление заклинивания может быть измерено лишь при окклюзии коронарной артерии баллоном. Тем не менее принятие решения о потребности вмешательства на коронарной артерии происходит в момент измерения ФРК.

Давление заклинивания позволяет получить представление об уровне коллатерального кровотока в миокарде. Данный показатель строго индивидуален для каждого пациента, так как тесно связан с особенностями коллатерального кровотока, и как следствие должен измеряться для каждого пациента [6].

Следует подчеркнуть, что подобная методика измерения применима для серии поражений в коронарных артериях без боковых ветвей, при которых создаются условия для низкого периферического сопротивления.

Количественный анализ показателей ФРК в подобной ситуации производится комплексно и требует вычисления динамических характеристик кровотока для каждой из боковых ветвей с учетом области кровоснабжаемого миокарда [7, 8].

Данные Kim с соавторами [9], включившие в свое исследование 131 пациента из двух круп-

ных центров Кореи, демонстрируют отдаленные результаты измерения ФРК с помощью протяжки катетера, использованные в качестве вспомогательного метода для определения показаний к реваскуляризации в группе пациентов с тандемными стенозами коронарных артерий.

В данном исследовании первым этапом производили стентирование поражения, которое имело наиболее высокий градиент при измерении ФРК. Второй стеноз из тандема стентировался лишь в случае, если после устранения первого стеноза ФРК оставался клинически значимым.

В 61 % случаев показания к реваскуляризации были пересмотрены на основании вновь полученных результатов ФРК.

Не зарегистрировано неблагоприятных событий, ассоциированных с отменой и/или отсрочкой вмешательства, что дает возможность рассматривать данный подход как эффективный и безопасный [9].

Park с коллегами [10] использовали расчетную методику определения ФРК при тандемных стенозах и также пришли к заключению, что методика измерения градиента ФРК (дельта-ФРК) в месте стенотического поражения посредством протяжки катетера является упрощенным способом оценки гемодинамической значимости поражения.

Следовательно, тактика должна быть следующей: первым этапом производится вмешательство на том стенозе, где первично определен наиболее высокий градиент, а далее производится повторное измерение ФРК на оставшемся стенозе и определяется его гемодинамическая значимость.

Данный подход более удобен для рутинного применения и не требует измерения давления заклинивания в коронарной артерии (P_w).

Ниже представлен алгоритм проведения измерений по методике последовательных измерений.

1. Катетер, измеряющий давление, заводится в целевой сосуд дистальнее поражения.

2. В состоянии максимальной гиперемии давление измеряется последовательно для каждого из поражений в отдельности посредством протяжки катетера по направлению от дистального сегмента к устью артерии.

3. В первую очередь стентировается стеноз с более выраженным градиентом давления.

4. После проведения стентирования первого поражения методом протяжки катетера в условиях максимальной гиперемии выполнено измерение ФРК. И в случае, если второй стеноз остается ФРК-значимым, проводится вмешательство.

Резюмируя, нужно сказать, что для пациентов со стабильной ИБС с тандемными стенозами ко-

ронарного русла реваскуляризация с поддержкой ФРК является безопасной. Необходимо использовать технику измерения ФРК по методике последовательных (этапных, повторных) измерений в каждом из поражений для определения стеноза с наиболее высоким градиентом. Именно стеноз с наибольшим градиентом стентировается в первую очередь, после чего производится измерение ФРК для второго стеноза и делается заключение о его значимости.

*Фракционный резерв кровотока
при устьевых или бифуркационных стенозах*

Бифуркационными называют стенозы, локализованные в местах отхождения боковых ветвей коронарной артерии либо прилегающие к ним [11].

Наличие стеноза указанной локализации может быть как следствием сформировавшейся атеросклеротической бляшки, так и результатом компретации боковой ветви при стентировании основного (крупного) сосуда.

Ввиду вышеописанных особенностей принятие решения о необходимости вмешательства, а также выбор техники стентирования затруднены.

*Ангиографические и анатомические трудности
при проведении исследования*

Ангиография бифуркационных поражений сложна в проведении и интерпретации вследствие сложной геометрии, наличия боковых ветвей, перекреста сосудов, неудобства обзора, эксцентричного роста бляшки в боковых ветках [12].

Помимо этого, этиология стеноза при устьевом поражении мультифакториальна и включает в себя факт пролабирования бляшки в карину, коронароспазм, диспозицию страт стента [12]. Функциональная (гемодинамическая) значимость таких стенозов чаще всего переоценивается при ангиографическом исследовании [13]. Детализация коронарной анатомии посредством ВСУЗИ или ОКТ также не позволяет улучшить представление о фактической значимости поражения, так как данные методики технически сложны при бифуркационных поражениях, и вместе с этим не разработаны валидные критерии для интерпретации результатов [14].

Исходы ЧКВ при устьевых или бифуркационных поражениях относительно неблагоприятны, так как сопряжены с более высокой частотой МАСЕ в сравнении с исходами ЧКВ при небифуркационных стенозах [15–17].

Вопрос выбора оптимальной тактики в указанной клинической ситуации остается открытым. Для боковых ветвей в отношении отдаленных ре-

зультатов предпочтительно выполнение баллонной ангиопластики без имплантации стенов [16].

Согласно данным недавно проведенного исследования Williams с коллегами [18] интракоронарной гемодинамики, проведение вмешательства на стенозах боковых ветвей, не являющихся гемодинамически значимыми, не приводит к улучшению локального кровотока в области бифуркации.

Недостаточно изучена техника выполнения вмешательства при бифуркационных стенозах с пораженными боковыми ветвями коронарных артерий.

В настоящий момент считается предпочтительным выполнение стентирования основной ветви сосуда по методике provisional. Данный подход предполагает имплантацию стента в основной сосуд [19]. Тем не менее в тех случаях, когда боковая ветка крупная, в отдаленном периоде наблюдения отмечается более частая потребность в проведении повторного вмешательства [19].

С учетом того что проведение вмешательства при бифуркационных стенозах сопряжено с техническими трудностями и характеризуется относительно неблагоприятными отдаленными результатами, крайне важно объективизировать значимость поражения боковых ветвей с целью уточнения показаний для вмешательства.

Коо с соавторами [20] описали отдаленные результаты наблюдения за 220 пациентами, которым выполнено вмешательство при бифуркационных стенозах с поддержкой ФРК. Данное исследование не было рандомизированным, все включенные пациенты были разделены на две группы: группу ЧКВ + ФРК и контрольную группу. Не обнаружено статистически достоверных различий между группами в отношении неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (4,6 % vs 3,7 %, $p=0,7$) [20]. Однако общее число сочетанных вмешательств (основная + боковая ветка) было значимо ниже в группе ФРК-обоснованного ЧКВ (30 % vs 45 %, $p=0,03$) [20].

Вышеописанные результаты дают основание полагать, что ЧКВ с поддержкой ФРК при бифуркационных стенозах позволяет избежать нецелесообразных вмешательств на боковых ветках. Стентирование боковой ветви, равно как и ангиопластика боковых ветвей, не доказало прогностического положительного влияния на исходы у пациентов с бифуркационными стенозами [21].

Ниже приведен список возможных проблем, с которыми можно столкнуться в реальной практике при измерении ФРК в боковой ветке после стентирования основной ветви коронарной артерии.

1. Для выполнения измерения ФРК в боковой ветви катетер следует провести через страты стен-та, имплантированного в основной сосуд [22].

2. В сравнении с обычным проводником катетер для измерения давления является менее гибким, тем самым создавая трудности для его заведения в боковую ветвь. В этих случаях проводник может быть заведен в боковую ветвь и в последующем заменен на датчик ФРК с использованием микро-катетера [23].

3. Во внимание следует принимать как дисталь-ные, так и проксимальные поражения основной ветви артерии во время измерения ФРК для устья боковой ветви.

В целом ангиографические данные приводят к переоценке значимости устьевых и бифуркаци-онных поражений.

Реваскуляризация в подобных случаях сложна и сопряжена с неблагоприятными последстви-ями. Следует заметить, что в настоящее время нет крупных рандомизированных исследований, дан-ные которых обосновывают применение ФРК для определения тактики при бифуркационных стено-зах. В боковых ветвях мелкого диаметра при от-сутствии клинических показаний к реваскуляри-зации ФРК определять не требуется.

Однако в случаях с артериями среднего калибра измерение ФРК позволяет избежать неоправдан-ного вмешательства.

ФРК при поражении ствола ЛКА

Значимый стеноз стЛКА, по данным ангиогра-фии, – это стеноз просвета артерии 50 % и более. В случаях со стенозами стЛКА верификация сте-пени тяжести поражения важна, так как пораже-ние указанной локализации доказанно ухудшает прогноз у пациентов [24]. Однако оценка стеноза исключительно по данным КАГ затрудняется на-личием погрешностей при визуализации, плохим контрастированием сегмента артерии, наслоени-ем боковых ветвей, замедленным прохождением контраста, а также часто наблюдаемым явлением обратного контрастирования в области устья [25].

Не следует делать вывод о значимости стенозов стЛКА на основании данных КАГ [26].

Стоит отметить, что не существует крупных рандомизированных исследований в отношении преимуществ ЧКВ стЛКА с поддержкой ФРК про-тив ЧКВ без ФРК.

Одно из самых крупных исследований проведе-но Namilos с соавторами [27], в него было вклю-чено 213 пациентов с пограничными стенозами стЛКА. В данном исследовании при показателе

ФРК более 0,80 реваскуляризацию откладывали. Показатели 5-летней выживаемости и 5-летней свободы от МАСЕ были сопоставимы в группе лиц, получавших консервативную (медикаментоз-ную) терапию, и в группе лиц, которым проведена реваскуляризация [27]. Аналогично в исследова-нии Courtis с соавторами [28] частота встречаемо-сти МАСЕ, ассоциированных со стенозом стЛКА, в группах не различалась.

Ниже приведены особенности, которым следует уделить внимание при измерении ФРК в стЛКА.

1. Значимый стеноз стЛКА часто сопровождается стенозом как ПНА, так и огибающей артерии, что в свою очередь может приводить к переоцен-ке степени тяжести стеноза [29]. В то же время недавно выполненная работа Yong [30] на модели животных показала, что при размещении катетера проксимальнее места дистального стеноза изме-рение ФРК может быть безопасным. Клинически значимым значение ФРК будет только при нали-чии тяжелого проксимального стеноза в стЛКА. Ввиду того что наличие дистальных поражений обычно приводит к переоценке результатов ФРК, значение ФРК менее 0,75 должно расцениваться как абсолютное показание для реваскуляризации, а более чем 0,85 – как отсутствие показаний для вмешательства, несмотря на наличие дистального поражения [30].

2. В том случае, когда полученное значение ФРК в диапазоне от 0,80 до 0,85, показано до-полнительное проведение ВСУЗИ для уточне-ния степени тяжести стеноза [25]. Минимальный диаметр артерии – 2,8 мм, а также минимальная площадь просвета артерии – 5,9 мм² по данным ВСУЗИ расцениваются как гемодинамически зна-чимый стеноз стЛКА [31].

3. Действие аденозина может иметь индивиду-альные особенности, вследствие чего ряду паци-ентов для достижения максимальной гиперемии нужны более высокие дозы препарата [32].

Несмотря на вышесказанное, имеющиеся дан-ные литературы свидетельствуют о безопасности измерения ФРК при стенозах стЛКА.

В актуальных рекомендациях по использова-нию ФРК обозначены пороговые значения ФРК – 0,75–0,80 для принятия решения о гемодинамиче-ской значимости стеноза стЛКА и, соответствен-но, определения показаний к реваскуляризации [33].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Pijls N. H., van Son J. A., Kirkeeide R. L., De Bruyne B., Gould K. L. Experimental basis of determining maximum coronary, myocardial, and collateral blood flow by pressure

measurements for assessing functional stenosis severity before and after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Circulation* 1993; 87 (4): 1354–1367.

2. Pijls N. H., van Schaardenburgh P., Manoharan G., Boersma E., Bech J.-W., van't Veer M. Percutaneous coronary intervention of functionally nonsignificant stenosis: 5-year follow-up of the DEFER Study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007; 49 (21): 2105–2111. DOI:10.1016/j.jacc.2007.01.087.

3. Tonino P. A., De Bruyne B., Pijls N. H., Siebert U., Ikeno F., van't Veer M. S. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *N. Engl. J. Med.* 2009; 360 (3): 213–224. DOI: 10.1056/NEJMoa0807611.

4. De Bruyne B., Fearon W. F., Pijls N. H., Barbato E., Tonino P., Piroth Z. Fractional flow reserve-guided PCI for stable coronary artery disease. *N. Engl. J. Med.* 2014; 37 (13): 1208–1217. DOI: 10.1056/NEJMoa1408758.

5. De Bruyne B., Pijls N. H., Heyndrickx G. R., Hodeige D., Kirkeeide R., Gould K. L. Pressure-derived fractional flow reserve to assess serial epicardial stenoses: theoretical basis and animal validation. *Circulation.* 2000; 101 (15): 1840–1847.

6. Pijls N. H., De Bruyne B., Bech G. J., Liistro F., Heyndrickx G. R., Bonnier H. J. Coronary pressure measurement to assess the hemodynamic significance of serial stenoses within one coronary artery: validation in humans. *Circulation.* 2000; 102 (19): 2371–2377. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.102.19.2371>.

7. Gould K. L., Nakagawa Y., Nakagawa K., Sdringola S., Hess M. J., Haynie M. Frequency and clinical implications of fluid dynamically significant diffuse coronary artery disease manifest as graded, longitudinal, base-to-apex myocardial perfusion abnormalities by noninvasive positron emission tomography. *Circulation.* 2000; 101 (16): 1931–1939.

8. Seiler C., Kirkeeide R. L., Gould K. L. Basic structure-function relations of the epicardial coronary vascular tree. Basis of quantitative coronary arteriography for diffuse coronary artery disease. *Circulation.* 1992; 85 (6): 1987–2003.

9. Kim H. L., Koo B. K., Nam C. W., Doh J. H., Kim J. H., Yang H. M. et al. Clinical and physiological outcomes of fractional flow reserve-guided percutaneous coronary intervention in patients with serial stenoses within one coronary artery. *JACC. Cardiovasc. Interv.* 2012; 5 (10): 1013–1018. DOI: 10.1016/j.jcin.2012.06.017.

10. Park S. J., Ahn J. M., Pijls N. H., Bruyne B., Shim E. B., Kim Y. T. et al. Validation of functional state of coronary tandem lesions using computational flow dynamics. *Am. J. Cardiol.* 2012; 110 (11): 1578–1584. DOI: 10.1016/j.amjcard.2012.07.023.

11. Louvard Y., Thomas M., Dzavik V., Hildick-Smith D., Galassi A. R., Pan M. et al. Classification of coronary artery bifurcation lesions and treatments: time for a consensus! *Catheter. Cardiovasc. Interv.* 2008; 71 (2): 175–183. DOI: 10.1002/ccd.21314.

12. Koo B. K., De Bruyne B. FFR in bifurcation stenting: what have we learned? *EuroIntervention.* 2010; 6 (Suppl J): 94–98.

13. Ziaee A., Parham W. A., Herrmann S. C., Stewart R. E., Lim M. J., Kern M. J. Lack of relation between imaging and physiology in ostial coronary artery narrowings. *Am. J. Cardiol.* 2004; 93 (11): 1404–1407. DOI: 10.1016/j.amjcard.2004.02.041.

14. Koo B. K., Waseda K., Kang H. J., Kim H. S., Nam C. W., Hur S. H. et al. Anatomic and functional evaluation of bifurcation lesions undergoing percutaneous coronary intervention.

Circ. Cardiovasc. Interv. 2010; 3 (2): 113–119. DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.109.887406.

15. Hildick-Smith D., de Belder A. J., Cooter N., Curzen N. P., Clayton T. C., Oldroyd K. G. et al. Randomized trial of simple versus complex drug-eluting stenting for bifurcation lesions: the British Bifurcation Coronary Study: old, new, and evolving strategies. *Circulation.* 2010; 121 (10): 1235–1243. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.888297.

16. Niemela M., Kervinen K., Erglis A., Holm N. R., Maeng M., Christiansen E. H. et al. Randomized comparison of final kissing balloon dilatation versus no final kissing balloon dilatation in patients with coronary bifurcation lesions treated with main vessel stenting: the Nordic-Baltic Bifurcation Study III. *Circulation.* 2011; 123 (1): 79–86. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.966879>.

17. Colombo A., Bramucci E., Sacca S., Violini R., Lettieri C., Zanini R. et al. Randomized study of the crush technique versus provisional side-branch stenting in true coronary bifurcations: the CACTUS (Coronary Bifurcations: Application of the Crushing Technique Using Sirolimus-Eluting Stents) Study. *Circulation.* 2009; 119 (1): 71–78. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.808402.

18. Williams A. R., Koo B. K., Gundert T. J., Fitzgerald P. J., LaDisa J. F. Jr. Local hemodynamic changes caused by main branch stent implantation and subsequent virtual side branch balloon angioplasty in a representative coronary bifurcation. *J. Appl. Physiol.* (1985). 2010; 109 (2): 532–540. DOI: 10.1152/jappphysiol.00086.2010.

19. Gao X. F., Zhang Y. J., Tian N. L., Wu W., Li M. H., Bourantas C. V. et al. Stenting strategy for coronary artery bifurcation with drug-eluting stents: a meta-analysis of nine randomised trials and systematic review. *EuroIntervention.* 2014; 10 (5): 561–569. DOI: 10.4244/EIJY14M06_06.

20. Koo B. K., Park K. W., Kang H. J., Cho Y. S., Chung W. Y., Youn T. J. et al. Physiological evaluation of the provisional side-branch intervention strategy for bifurcation lesions using fractional flow reserve. *Eur. Heart. J.* 2008; 29 (6): 726–732. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehn045>.

21. Lee B. K., Choi H. H., Hong K. S., Kim B. K., Shim J., Kim J. S. et al. Efficacy of fractional flow reserve measurements at side branch vessels treated with the crush stenting technique in true coronary bifurcation lesions. *Clin. Cardiol.* 2010; 33 (8): 490–494. DOI: 10.1002/clc.20799.

22. Park S. H., Koo B. K. Clinical applications of fractional flow reserve in bifurcation lesions. *J. Geriatr. Cardiol.* 2012; 9 (3): 278–284.

23. Ratcliffe J. A., Huang Y., Kwan T. A novel technique in the use of fractional flow reserve in coronary artery bifurcation lesions. *Int. J. Angiol.* 2012; 21 (1): 59–62.

24. Yusuf S., Zucker D., Peduzzi P., Fisher L. D., Takaro T., Kennedy J. W. 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; 344 (8922): 563–570.

25. Puri R., Kapadia S. R., Nicholls S. J., Harvey J. E., Kataoka Y., Tuzcu E. M. Optimizing outcomes during left main percutaneous coronary intervention with intravascular ultrasound and fractional flow reserve: the current state of evidence. *JACC Cardiovasc. Interv.* 2012; 5 (7): 697–707. DOI: 10.1016/j.jcin.2012.02.018.

26. Lindstaedt M., Spiecker M., Perings C., Lawo T., Yazar A., Holland-Letz T. et al. How good are experienced interventional cardiologists at predicting the functional significance

of intermediate or equivocal left main coronary artery stenoses? *Int. J. Cardiol.* 2007; 120 (2): 254–261. DOI: 10.1016/j.ijcard.2006.11.220.

27. *Hamilos M., Muller O., Cuisset T., Ntalianis A., Chlouverakis G., Sarno G.* et al. Long-term clinical outcome after fractional flow reserve-guided treatment in patients with angiographically equivocal left main coronary artery stenosis. *Circulation.* 2009; 120 (15): 1505–1512. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.850073>.

28. *Courtis J., Rodes-Cabau J., Larose E., Potvin J. M., Déry J. P., Larochellière R. D.* et al. Usefulness of coronary fractional flow reserve measurements in guiding clinical decisions in intermediate or equivocal left main coronary stenoses. *Am. J. Cardiol.* 2009; 103 (7): 943–949. DOI: 10.1016/j.amjcard.2008.11.054.

29. *Bulkley B. H., Roberts W. C.* Atherosclerotic narrowing of the left main coronary artery. A necropsy analysis of 152 patients with fatal coronary heart disease and varying degrees of left main narrowing. *Circulation.* 1976; 53 (5): 823–828.

30. *Yong A. S., Daniels D., De Bruyne B., Kim H. S., Ikeno F., Lyons J.* et al. Fractional flow reserve assessment of left

main stenosis in the presence of downstream coronary stenoses. *Circ. Cardiovasc. Interv.* 2013; 6 (2): 161–165.

31. *Jasti V., Ivan E., Yalamanchili V., Wongpraparut N., Leesar M. A.* Correlations between fractional flow reserve and intravascular ultrasound in patients with an ambiguous left main coronary artery stenosis. *Circulation.* 2004; 110 (18): 2831–2836. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.0000146338.62813.E7>.

32. *Jeremias A., Whitbourn R. J., Filardo S. D., Fitzgerald P. J., Cohen D. J., Tuzcu E. M.* et al. Adequacy of intracoronary versus intravenous adenosine-induced maximal coronary hyperemia for fractional flow reserve measurements. *Am. Heart. J.* 2000; 140 (4): 651–657. DOI: 10.1067/mhj.2000.109920.

33. *Lotfi A., Jeremias A., Fearon W. F., Feldman M. D., Mehran R., Messenger J. C.* et al. Expert consensus statement on the use of fractional flow reserve, intravascular ultrasound, and optical coherence tomography: a consensus statement of the society of cardiovascular angiography and interventions. *Catheter. Cardiovasc. Interv.* 2014; 83 (4): 509–518. DOI: 10.1002/ccd.25222.

Статья поступила 25.08.2016

Для корреспонденции:

Кочергин Никита Александрович

Адрес: 650002, Кемерово,

Сосновый бульвар, 6

Тел.: +7-908-952-32-35

E-mail: nikotwin@mail.ru

For correspondence:

Kochergin Nikita

Address: 6, Sosnoviy blvd., Kemerovo,

650002, Russian Federation

Tel.: +7-908-952-32-35

E-mail: nikotwin@mail.ru

АНАЛИТИЧЕСКИЕ ОБЗОРЫ

ANALYTICAL REVIEWS

УДК 616.1/9

ИННОВАЦИЯ В МЕДИКАМЕНТОЗНОМ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И НЕОПЕРАБЕЛЬНОЙ, ПЕРСИСТИРУЮЩЕЙ/РЕЗИДУАЛЬНОЙ ФОРМАМИ ХРОНИЧЕСКОЙ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКОЙ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ: СТИМУЛЯТОР РАСТВОРИМОЙ ГУАНИЛАТЦИКЛАЗЫ – РИОЦИГУАТ

И. Н. ТАРАН, Т. В. МАРТЫНЮК, С. Н. НАКОНЕЧНИКОВ, И. Е. ЧАЗОВА

*Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава РФ,
Научно-исследовательский институт кардиологии им. А. Л. Мясникова,
лаборатория легочной гипертензии, отдел гипертонии. Москва, Россия*

Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) и хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ) являются заболеваниями, чаще всего диагностируемыми на поздней стадии, с функциональным классом (ФК) легочной гипертензии III или IV по классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), и приводящими к тяжелой правожелудочковой недостаточности с последующим летальным исходом.

Современные исследования направлены на изучение фундаментальных терапевтических мишеней и на создание новых лекарственных препаратов, воздействующих на ранее установленные мишени.

Риоцигуат – первый представитель нового класса лекарственных препаратов-стимуляторов растворимой гуанилатциклазы (рГЦ). В обзоре проводится анализ основных исследований, в которых оценивалась эффективность/безопасность риоцигуата у пациентов с ЛАГ и неоперабельной, персистирующей/резидуальной формами ХТЭЛГ.

Ключевые слова: легочная артериальная гипертензия, хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия, оксид азота, стимуляторы гуанилатциклазы, риоцигуат.

INNOVATION IN THE MEDICAL TREATMENT OF PATIENTS WITH PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION AND INOPERABLE, PERSISTENT/RECURRENT CHRONIC THROMBOEMBOLIC PULMONARY HYPERTENSION: SOLUBLE GUANILATE CYCLASE STIMULATOR – RIOCIQUAT

I. N. TARAN, T. V. MARTYNUK, S. N. NAKONECHNIKOV, I. E. CHAZOVA

*Federal State Budgetary Institution Russian Cardiology Research and Production Complex,
Scientific research institute of clinical cardiology of A. L. Myasnikov,
Laboratory of a pulmonary hypertension, Department of a hypertension, Moscow, Russia*

Pulmonary arterial hypertension (PAH) and chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) are diseases, diagnosed at a late stage with functional class III or IV according to World health organization (WHO). PAH and CTEPH leads to severe right heart failure and ultimately, death.

The modern researches aim at exploring the potential therapeutic targets, as at developing new drugs that can affect the previously set target. Riociguat is the first in a new class of soluble guanylatecyclase stimulators .

The analysis of main researches, which reflect the evidence of riociguat efficiency and safety in patients with PAH and inoperable, persistent/recurrent CTEPH, is presented in this review.

Key words: pulmonary arterial hypertension, chronic thromboembolic pulmonary hypertension, nitric oxide, guanylatecyclase stimulators, riociguat.

Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) и хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ) являются заболеваниями, чаще всего диагностируемыми на поздней стадии, с функциональным классом (ФК) легочной гипертензии (ЛГ) III или IV по классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), и приводящими к тяжелой правожелудочковой недо-

статочности с последующим летальным исходом. Диагноз ЛАГ устанавливается при уровне среднего давления в легочной артерии (ДЛА_{ср.}) >25 мм рт. ст. в покое по данным катетеризации правых отделов сердца, давлении заклинивания в легочной артерии (ДЗЛА) ≤15 мм рт. ст., легочного сосудистого сопротивления (ЛСС) >3 ед. по Вуду, при исключении других причин прекапиллярной легочной ги-

пертензии, связанных с патологией легких, ХТЭЛГ и других редких патологий [1].

Верификация диагноза ХТЭЛГ основана на выявлении прекапиллярной ЛГ (среднее давление в легочной артерии ≥ 25 мм рт. ст., ДЗЛА ≤ 15 мм рт. ст., ЛСС > 2 ед. по Вуду) у больных с множественными хроническими/организованными окклюзирующими тромбами/эмболами в эластичных легочных артериях (основной, долевого, сегментарной, субсегментарной) [2, 3].

Распространенность ЛАГ в Европе варьируется от 15 до 50 больных на 1 млн во взрослой популяции, при этом минимальный уровень распространенности идиопатической легочной гипертензии (ИЛГ) составляет 5,9 случая на 1 млн населения. Редкость патологии, маловыраженная клиническая симптоматика и сложности диагностики могут затруднять оценку истинной распространенности ЛАГ [4].

Частота развития ЛГ после перенесенной острой тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) варьируется от 0,1 до 0,5 %. Считается, что ХТЭЛГ является часто встречающейся формой заболевания. Тем не менее истинную распространенность определить достаточно сложно, поскольку до 60 % больных могут не иметь в анамнезе перенесенную острую ТЭЛА или тромбоз глубоких вен нижних конечностей [3, 5].

Патофизиологические характеристики ЛАГ и ХТЭЛГ полно представлены Европейским кардиологическим обществом в рекомендациях 2015 года по диагностике и лечению легочной гипертензии, а также авторами «Федеральных клинических рекомендаций по диагностике и лечению хронической тромбоэмболической легочной гипертензии 2015 года» И. Е. Чазовой, Т. В. Мартынюк, А. М. Чернявским. В связи с чем подробное описание данной темы не будет затронуто в обзоре.

Современные исследования направлены на изучение фундаментальных терапевтических мишеней и создание новых лекарственных препаратов, воздействующих на ранее установленные мишени.

При выборе медикаментозной тактики ведения пациента мишенями при ЛАГ и ХТЭЛГ являются дефицит оксида азота (NO) и простациклина, а также повышенная продукция эндотелина-1 [6]. Нарушение продукции NO играет важную роль в патогенезе ЛАГ и ХТЭЛГ. Эндогенный NO образуется из L-аргинина при помощи кальций-зависимой NO-синтазы. Под действием фермента NO-синтазы (NOS), представленной в организме тремя изоформами: NOS-1 – нейрональной или мозговой, NOS-2 – индуцируемой (i-NOS) или макрофагальной (mNOS), NOS-3 – eNOS, происхо-

дит окисление L-аргинина до L-цитруллина, NO и воды.

Образование NO определяется многочисленными факторами: экспрессией гена NO-синтазы, уровнем активности NO-синтазы и фосфодиэстеразы (ФДЭ), обеспечивающих регуляцию продукции циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ), и постсинтетическим окислением NO. Таким образом, для лечения ЛАГ и ХТЭЛГ возможно использование субстрата для синтеза NO – L-аргинина, применение ингаляционного NO, ингибиторов ФДЭ типа 5 (ИФДЭ-5), генотерапии и т. д. [1]. NO регулирует вазодилатацию легочных сосудов, активируя растворимую гуанилатциклазу в гладкомышечных клетках резистивных сосудов (артерии, артериолы), повышая уровень цГМФ, который запускает каскад реакций, в конечном счете приводящих к снижению тонуса гладкой мускулатуры сосудов.

При ЛАГ и ХТЭЛГ обнаруживается сниженный уровень цГМФ в легочных сосудах за счет снижения активации растворимой гуанилатциклазы (рГЦ) – димерного, гем-содержащего, чувствительного к окислительно-восстановительным реакциям фермента, который катализирует синтез вторичного мессенджера NO – цГМФ. цГМФ обладает рядом биологических эффектов, а именно вазорелаксацией и ингибированием фиброза, пролиферативных процессов гладкомышечной стенки, апоптоза, процесса воспаления и агрегации тромбоцитов [7].

До недавних пор единственной терапевтической стратегией воздействия на цепочку NO – рГЦ – цГМФ и замедления деградации цГМФ являлось использование ИФДЭ-5, таких как силденафил. Клинические успехи, ассоциированные с применением ИФДЭ-5, привели к возникновению интереса к тестированию новых агентов, модулирующих связь NO, которые могут также успешно использоваться в клинической практике. В связи со значительным снижением продукции цГМФ в легочных сосудах у пациентов с легочной гипертензией в 60 % наблюдается недостижение желаемого ответа на терапию ИФДЭ-5 (силденафил) [8]. Таким образом, возможность воздействия на рГЦ путем ее стимуляции и возникновения дальнейшей вазодилатации, антипролиферативного и антифиброзирующего эффекта явились весьма привлекательным фактором для более тщательного исследования данного механизма.

Прямая стимуляция растворимой гуанилатциклазы направлена на компенсацию сниженной биодоступности NO [9]. Первые стимуляторы рГЦ, такие как пиразолопиридин BAY 41-2272

и ВАУ 41-8543, продемонстрировали положительные эффекты на экспериментальных моделях ЛГ у крыс, но были ассоциированы с неблагоприятным свойством фармакокинетики и метаболизма экспериментальных препаратов [8, 10]. Было продемонстрировано, что прямая фармакологическая стимуляция рГЦ с помощью ВАУ 41 приводит к вазодилатации легочных сосудов в экспериментальной модели у ягнят, гемодинамические ухудшения и структурные изменения были связаны с индукцией ЛГ монокроталином и гипоксией у крыс и мышей [11, 12].

Риоцигуат – первый представитель нового класса лекарственных препаратов-стимуляторов рГЦ. Эффект препарата заключается в повышении биосинтеза цГМФ посредством прямой стимуляции рГЦ подобно NO и путем повышения чувствительности фермента в условиях низких концентраций эндогенного NO [13, 14]. Наличие двойного действия за счет синергизма с эндогенным NO и NO-независимой стимуляции гуанилатциклазы является залогом более выраженного эффекта риоцигуата по сравнению с ИФДЭ-5 [13, 14]. На рисунке представлен механизм действия данного препарата. В экспериментальных исследованиях ЛГ с ангиопролиферативными изменениями была спровоцирована у крыс с помощью использования комбинации антагонистов рецепторов сосудистого эндотелиального фактора роста SU5416 и гипоксии. Через 21 день крысам был инициирован риоцигуат в дозе 10 мг/кг/день или силденафил 50 мг/кг/день, принимаемый в течение 14 дней, до момента проведения измерений контрольных показателей. Назначение риоцигуата или силденафила значительно снизило систолическое давление в правом желудочке. Риоцигуат в отличие

от силденафила заметно увеличил сердечный выброс в сравнении с плацебо ($60,8 \pm 0,8$ мл/мин, $p < 0,05$), а также значительно уменьшил гипертрофию правого желудочка, в сравнении с силденафилом ($0,55 \pm 0,02$, $p < 0,05$) [14].

В многоцентровом открытом неконтролируемом исследовании II фазы риоцигуат назначался больным с ЛАГ и ХТЭЛГ. К 12-й неделе наблюдался прирост дистанции теста 6-минутной ходьбы (ДТ6МХ) на 55 метров ($17,0-105,0$; $p < 0,0001$) у пациентов с ХТЭЛГ и на 57 метров ($25,0-117,0$; $p < 0,0001$) у пациентов с ЛАГ [15]. Лечение характеризовалось хорошей переносимостью при назначении препарата в дозах максимально до 2,5 мг 3 раза в сутки.

Позитивные результаты II фазы клинических исследований с риоцигуатом явились предпосылкой для изучения препарата в III фазе исследований с целью оценки клинической эффективности данного препарата при ЛАГ и ХТЭЛГ.

В III фазе рандомизированного плацебоконтролируемого клинического исследования PATENT-1 (Pulmonary Arterial Hypertension sGC-Stimulator Trial) приняли участие 443 пациента с ЛАГ. Критериями включения были возраст больных от 18 до 80 лет, наличие ЛАГ (1-я группа по классификации ВОЗ). Исходный уровень ДТ6МХ должен был составлять 150–450 м, ЛСС >300 дин \times с \times см $^{-5}$, ДЛАСр. >25 мм рт. ст. При этом одним из критериев включения в данное исследование являлся факт отсутствия приема ЛАГ-специфической терапии или ее приема на протяжении не более 3 месяцев до начала исследования (допускался прием антагонистов рецепторов к эндотелину (АРЭ) или простаноидов перорально, ингаляционно или подкожно).

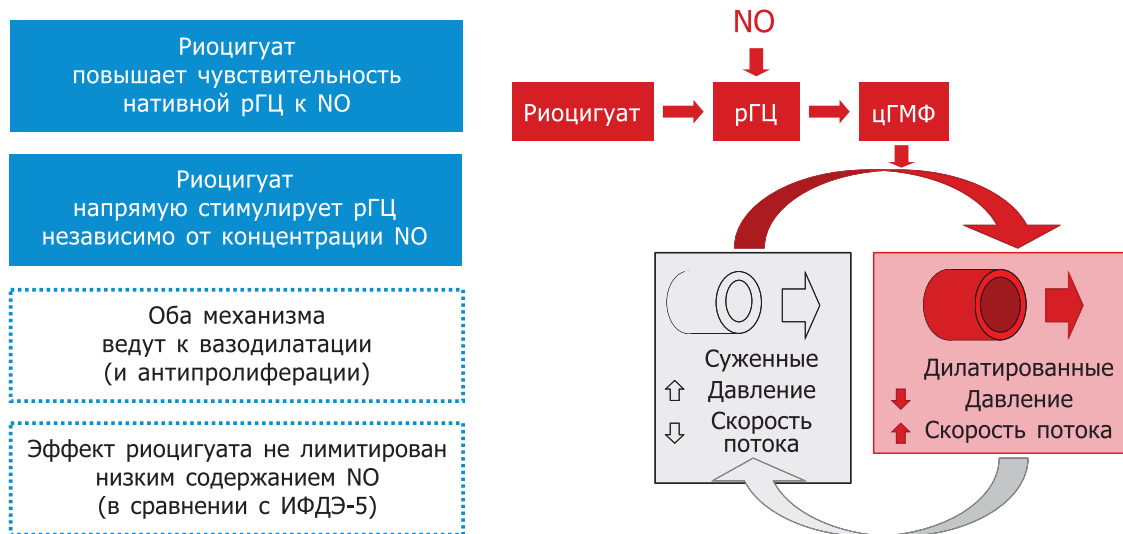


Рис. Механизм действия риоцигуата

Пациенты были распределены в соотношении 2:4:1 в группы: 1-я – принимающие плацебо, 2-я – принимающие риоцигуат в индивидуально назначаемой дозе до 2,5 мг 3 раза в сутки, 3-я – индивидуально назначалась доза риоцигуата 1,5 мг 3 раза в сутки соответственно. Группа пациентов, принимавших препарат в дозе 1,5 мг, была создана в экспериментальных целях для получения информации об эффективности более низких доз риоцигуата, и данные, полученные в этой группе, не были включены в последующие анализы эффективности. Средний возраст пациентов составлял 51 год, большинство пациентов имели диагноз «идиопатическая легочная гипертензия» с ФК по ВОЗ II (42 %) или III (53 %). Из них 44 % пациентов находились на терапии антагонистами эндотелииновых рецепторов, 6 % находились на терапии простаноидами и 50 % не принимали ЛАГ-специфической терапии. Из-за различных причин 38 пациентов выбыли из исследования до 12-й недели.

Первичной конечной точкой в исследовании PATENT-1 явилась ДТ6МХ, достигнутая к 12-й неделе лечения. Вторичными конечными точками были динамика к 12-й неделе ЛСС, ФК (ВОЗ), уровень N-терминального прогормона мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), индекс одышки по Боргу, изменение качества жизни (Европейский опросник EuroQol и опросник the Living with Pulmonary Hypertension, адаптированный вариант Миннесотского опросника при сердечной недостаточности), время до развития клинического ухудшения и безопасность терапии. К 12-й неделе с момента начальной точки наблюдалось увеличение ДТ6МХ в среднем на 30 м в группе пациентов, принимающих риоцигуат в дозе 2,5 мг 3 раза в сутки, при этом в группе плацебо наблюдалось снижение ДТ6МХ в среднем на 6 метров (предел среднего 36 м; 95 % ДИ: от 20 до 52; $p < 0,001$).

Значительные преимущества наблюдались в группе пациентов, принимающих 2,5 мг риоцигуата, по сравнению с группой плацебо в отношении вторичных конечных точек, включающих динамику показателей легочного сосудистого сопротивления ($p < 0,001$), NT-proBNP ($p < 0,001$), ФК (ВОЗ) ($p = 0,003$), время до клинического ухудшения ($p = 0,005$) и балл по шкале одышки Борга ($p = 0,002$). Риоцигуат улучшал ДТ6МХ как у пациентов ранее не получавших ЛАГ-специфическую терапию (+38 м), так и у принимавших АРЭ или простаноиды (+34 м). Причем у пациентов, принимавших АРЭ ($n = 113/54$), разница между группами риоцигуата и плацебо составила 24 м. При-

соединение риоцигуата к простаноидам ($n = 20/7$) обеспечило прирост Д6МХ по сравнению с плацебо на 106 м.

В исследовании PATENT-1 риоцигуат значительно снижал уровень NT-proBNP по сравнению с исходными данными (средняя динамика значений -432 пг/л, 95 % ДИ -782 до -8). Значительное снижение NT-proBNP у пациентов с ЛАГ, получающих риоцигуат, может говорить о благоприятном эффекте данного препарата на состояние правого желудочка. Полученные данные можно объяснить снижением постнагрузки правого желудочка (ПЖ) ввиду вазодилатации легочных артерий; обратным ремоделированием легочной сосудистой сети, опосредованным антипролиферативным и антифибротическим эффектом; прямым эффектом препарата на правый желудочек. Эти возможности могут быть поддержаны результатами экспериментов на модели хронической перегрузки ПЖ, созданной на мышах, где лечение риоцигуатом снижало содержание коллагена ПЖ и улучшало фракцию выброса ПЖ.

В исследовании PATENT-1 катетеризация правых отделов сердца была выполнена 339 пациентам в начале и в конце исследования. Статистически значимое снижение ЛСС ($-226 \text{ дин} \times \text{с} \times \text{см}^5$) было выявлено в группе приема максимальной дозы риоцигуата 2,5 мг 3 раза в сутки по сравнению с группой плацебо. При оценке переносимости терапии наблюдался высокий уровень безопасности риоцигуата. Прекращение терапии наблюдалось в 3 % случаях в группе пациентов, принимающих 2,5 мг риоцигуата, по сравнению с 7 % в группе плацебо. Синкопальные состояния возникали более редко в группе пациентов, находящихся на 2,5 мг риоцигуата (1 %), по сравнению с группой плацебо (4 %). Риск возникновения гипотензии (10 %) и анемии (8 %) был выше в группе 2,5 мг риоцигуата по сравнению с группой плацебо (2 % каждой), но без статистической значимости различий.

После оценки начальной переносимости и эффективности риоцигуата в дозе 2,5 мг 3 раза в день в течение 20 недель в исследовании PATENT-1 III фазы пациенты были рандомизированы в длительное открытое клиническое исследование PATENT-2, оценивающее продолжительную эффективность и переносимость риоцигуата. Завершили свое участие в PATENT-1 405 пациентов (98 %), из них 396 (98 %) были включены в длительную фазу наблюдения исследования PATENT-2. По сравнению с исходными данными в группе пациентов, находящихся на терапии риоцигуатом, наблюдалось увеличение среднего

значения ДТ6МХ на 50 метров к первому году (n=351) и на 47 метров ко второму году (n=296). Количество пациентов с ФК (ВОЗ) I/II/III/IV было 12 (3 %), 169 (43 %), 212 (54 %) и 2 (1 %) исходно (n=395), по сравнению с 31 (9 %), 221 (61 %), 103 (28 %), 8 (2 %) к первому году (n=363) и 24 (8 %), 180 (59 %), 99 (32 %), 3 (1 %) ко второму году наблюдения (n=306). Ко второму году отмечались улучшение функционального класса (ВОЗ) по сравнению с исходными данными у 100 (33 %) пациентов, стабилизация у 179 (58 %) и ухудшение у 27 (9 %) пациентов. В общей популяции наблюдались изменения средней концентрации NT-proBNP по сравнению с исходными данными на -301 pg/mL (СО 1627) к первому году (n=321) и -145 pg/mL (1595) ко второму году наблюдения (n=196). Также были выявлены улучшения ко второму году наблюдения по полученным данным Европейского опросника качества жизни (EQ-5D) со средним изменением от исходных значений на $+0.06$ (СО 0.25; n=217). Уменьшение уровня одышки по Боргу выявлялось у 17 пациентов ко второму году наблюдения (средние изменения в сравнении с исходными значениями -0.38 [СО 1.85; n=213]). Уровень выживаемости к первому году составил 97 % (95 % ДИ 95–98) и 93 % (90–95) ко второму году наблюдения. Уровень пациентов без клинического ухудшения ко второму году наблюдения составил 79 % [16, 17].

Рандомизированное плацебоконтролируемое исследование CHEST-1 (The Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension Soluble Guanylate Cyclase – Stimulator Trial 1) – исследование по оценке эффективности и безопасности лекарственной терапии у больных с неоперабельными и резидуальными формами ХТЭЛГ, в котором были получены убедительные позитивные результаты. В III фазу CHEST-1 был включен 261 пациент с неоперабельной или персистирующей (резидуальной) формой ХТЭЛГ после ЛТЭЭ (28 % больных). Ранее они не получали ЛАГ-специфические препараты. Рандомизация осуществлялась в соотношении 2:1 для получения риоцигуата или плацебо.

Средний возраст пациентов составил 59 лет, 66 % из них – женщины, 71 % исследуемых – европеоидной расы. Большинство из пациентов имели II (31 %) или III (64 %) функциональный класс (по ВОЗ) и неоперабельную форму ХТЭЛГ (72 % пациентов). К 16-й неделе наблюдения из исследования выбыли 18 пациентов. Стартовая доза риоцигуата составляла 1 мг 3 раза в сутки. Каждые две недели в зависимости от уровня АД и симптоматики осуществлялась титрация дозы

на 0,5 мг 3 раза в сутки до максимальной – 2,5 мг 3 раза в сутки.

Изменения ДТ6МХ по сравнению с исходными данными к 16-й неделе являлись первичной конечной точкой, а изменения ЛСС, уровня NT-proBNP, ФК (ВОЗ), времени до клинического ухудшения, оценка одышки по шкале Борга, вариабельность качества жизни и безопасности составляли вторичные точки. ДТ6МХ к 16-й неделе увеличилась в среднем на 39 м в группе риоцигуата по сравнению со снижением в среднем на 6 м в группе плацебо.

Риоцигуат продемонстрировал значительное улучшение уровня NT-proBNP ($p<0,001$) и ФК (ВОЗ) ($p=0,003$). Отмечалось значительное снижение NT-proBNP по сравнению с исходными данными (плацебокорректируемые средние значения -444 пг/л, 95 % ДИ -843 до -45).

Катетеризация правых отделов сердца была выполнена в начале и конце исследования 233 пациентам. Статистически значимое снижение ЛСС (-246 дин \times с \times см 2) было выявлено в группе риоцигуата по сравнению с плацебо [15].

В целом 237 пациентов после завершения участия в исследовании CHEST-1 были включены в длительное исследование CHEST-2. В течение первых 8 недель проводилась «слепая» титрация препарата, в последующем осуществлялось открытие терапии. Принимали терапию в течение 336 дней 182 пациента. Исследовательские анализы первых 12 недель CHEST-2 показали дополнительный прирост ДТ6МХ у пациентов за счет группы плацебо. К 12-й неделе исследования CHEST-2 у 129 пациентов наблюдался прирост ДТ6МХ, в среднем составивший $+63$ м (± 64 м) от исходных значений в исследовании CHEST-1.

К первому году исследования CHEST-2 ДТ6МХ увеличилась до $+59\pm 58$ м в группе пациентов, ранее принимавших риоцигуат (n=114), $+37\pm 69$ м у пациентов, ранее находившихся в группе плацебо (n=58), и $+51\pm 62$ м в общей популяции (n=172). В общей популяции среднее значение \pm СО ДТ6МХ было 409 ± 96 м (n=172) к первому году наблюдения по сравнению с исходной 351 ± 78 м (n=237) [18]. К первому году ФК (ВОЗ) улучшился/стабилизировался/ухудшился у 50/45/4 % пациентов соответственно в бывшей группе риоцигуата (n=117) и 39/59/2 % соответственно в бывшей группе плацебо (n=59), 47/50/3 % – в общей группе (n=176). Пропорция пациентов из общей группы с ФК (ВОЗ) I/II/III/IV к первому году составила 14/54/31/1 % (n=177) соответственно, по сравнению с исходными данными – 1/31/65/3 % (n=236).

Непрерывное снижение уровня NT-proBNP в группе риоцигуата в исследовании CHEST-1 наблюдалось к первому году исследования CHEST-2 и составило -375 ± 1182 ($n=102$). Пациенты из группы плацебо CHEST-1 показали выраженное снижение NT-proBNP на -505 ± 1591 $\text{пг} \times \text{мл}^{-1}$ ($n=47$) после перевода на риоцигуат в исследовании CHEST-2 по сравнению с исходным уровнем ($n=68$). К концу первого года в общей популяции уровень NT-proBNP снизился на -416 ± 1321 $\text{пг} \times \text{мл}^{-1}$ ($n=149$) в сравнении с исходным уровнем ($n=204$) [18].

Улучшение показателей шкалы одышки по Боргу наблюдалось в группе риоцигуата к концу CHEST-1 (-1.05 ± 2.26 ($n=154$), что поддерживалось к 12-й неделе CHEST-2 ($n=145$) и к первому году лечения (-0.80 ± 2.41 ($n=113$)). Пациенты в бывшей группе плацебо показали начальные изменения уже в конце исследования CHEST-1 ($n=81$), с дальнейшим улучшением показателей после начала приема риоцигуата в исследовании CHEST-2 к 12-й неделе ($n=75$) и первому году (-0.57 ± 1.98 ($n=58$)) [18–20].

Более того, улучшение данных шкалы европейского опросника качества жизни наблюдалось в группе риоцигуата к концу CHEST-1 ($n=153$) и продолжалось в CHEST-2 к 12-й неделе ($n=147$) и первому году ($n=114$). В то же время пациенты из группы плацебо показали улучшение в течение исследования CHEST-1 ($n=80$), но при этом продемонстрировали умеренную положительную динамику после начала приема риоцигуата в CHEST-2 к 12-й неделе ($n=76$) и первому году ($n=59$). Выживаемость больных к первому году наблюдения в исследовании CHEST-2 составила 97 % (93 % worst-case анализ), уровень пациентов без клинического ухудшения составил 88 % (86 % worst-case анализ) [18].

К марту 2014 года 172 пациента находились на постоянном лечении риоцигуатом, 171 пациент принимал лечение более двух лет в рамках исследования CHEST-1 и CHEST-2, и 18 пациентов переключились на коммерческий препарат. За время наблюдения только 5 % пациентов были исключены из исследования в связи с нежелательными явлениями (НЯ), что говорит о хорошей переносимости риоцигуата. Наиболее часто встречались такие НЯ, связанные с приемом препарата, как головокружение (11 %), диспепсия (8 %) и гипотония (5 %). Было зарегистрировано 7 (3 %) синкопальных состояний (серьезное НЯ), связанных с риоцигуатом; 4 (2 %) легочных кровотечения (серьезное НЯ), не связанных с приемом препарата. Ко второму году наблю-

дения в исследовании CHEST-2 по сравнению с исходными данными CHEST-1 наблюдалось увеличение среднего значения $\pm \text{CO}$ ДТ6МХ на $+50 \pm 68$ м ($n=162$). Ко второму году наблюдения ФК (ВОЗ) улучшился/стабилизировался/ухудшился у 39/58/3 % пациентов ($n=172$). Ко второму году выживаемость составила 93 %, у 15 пациентов (10 %) была начата комбинированная ЛАГ-специфическая терапия [21].

Еще до недавних пор единственной терапевтической стратегией воздействия на путь превращения NO – рГЦ – цГМФ и замедления деградации цГМФ являлось использование ингибиторов фосфодиэстеразы типа 5 (ИФДЭ-5), таких как силденафил. Силденафил – мощный селективный ингибитор цГМФ-зависимой ФДЭ-5, предотвращая деградацию цГМФ, вызывает снижение ЛСС и перегрузки ПЖ.

Однако, учитывая особенности механизма действия, имеются некоторые преимущества стимуляторов рГЦ над ИФДЭ-5:

- терапевтическое действие ИФДЭ-5 зависит от исходной концентрации NO, которая снижена у пациентов с ЛАГ. В противоположность ИФДЭ-5, рГЦ за счет NO-независимого механизма действия остаются эффективными даже при заметно сниженной продукции NO;

- ИФДЭ-5 влияют на предотвращение деградации цГМФ, но при наличии заболеваний, когда уровень цГМФ низкий, как при ЛАГ, эффективность ИФДЭ-5 заметно ограничена. Более того, в условиях блокады фосфодиэстеразы 5-го типа с помощью ИФДЭ-5 сохраняется активность фосфодиэстераз других типов, способствующих деградации цГМФ;

- в экспериментальных работах ЛАГ было выявлено, что рГЦ активируется в артериях малого калибра как компенсаторный механизм, повышая возможность усиления терапевтических действий стимуляторов рГЦ.

В клинической практике у пациентов с ЛАГ, несмотря на терапию ИФДЭ-5, нередко не достигаются цели лечения или отмечается феномен «ускользания» эффекта, что требует усиления ЛАГ-специфической терапии. Вопрос о возможности замены патогенетической терапии ИФДЭ-5 на препарат из группы стимуляторов рГЦ является актуальным в настоящее время.

Концепция преимуществ стимуляторов рГЦ над ИФДЭ-5 тестировалась в проспективном международном многоцентровом открытом несравнительном исследовании RESPITE (Riociguat clinical effects Studied in Patients with insufficient treatment response to PDE-5). Оценивались безопасность

и эффективность перехода с терапии ИФДЭ-5 на терапию риоцигуатом у пациентов с ЛАГ, не достигших целей лечения (имеющих неадекватный ответ) на терапию ИФДЭ-5. У 20 % пациентов, включенных в исследование, длительность приема терапии ИФДЭ-5 была менее 6 месяцев, у 13 % пациентов составляла от 5 до 10 лет.

Через 24 часа после отмены терапии ИФДЭ-5 была инициирована терапия риоцигуатом. Дизайн исследования состоял из 8-недельной фазы титрации дозы риоцигуата и дальнейшей 16-недельной фазы с поддерживающей дозой риоцигуата 2,5 мг 3 раза в сутки.

Исследуемыми конечными точками к 24-й неделе являлись изменения ДТ6МХ и ФК (ВОЗ), динамика NT-proBNP, показатели качества жизни (Европейский опросник EuroQoL и опросник the Living with Pulmonary Hypertension, адаптированный вариант Миннесотского опросника при сердечной недостаточности), время до развития клинического ухудшения.

К 24-й неделе у 50 % пациентов отмечалось улучшение ФК с III (ВОЗ) до II ФК (ВОЗ). По сравнению с исходными данными к 24-й неделе отмечались увеличение ДТ6МХ с 353 ± 78 до 392 ± 112 м (среднее значение \pm СО) (n=20); снижение ЛСС с 856 ± 266 до 772 ± 465 дин \times сек \times см⁻⁵ (среднее значение \pm СО) (n=25); увеличение СИ с $2,2 \pm 0,3$ до $2,6 \pm 0,6$ л/мин/мин² (среднее значение \pm СО) (n=25); снижение уровня NT-proBNP с 2208 ± 2961 до 817 ± 1066 пг/мл (среднее значение \pm СО) (n=26) [22].

Переход с терапии ИФДЭ-5 на риоцигуат оказался безопасным. Результаты данного исследования поддерживают гипотезу успешного перехода с терапии ИФДЭ-5 на терапию риоцигуатом у пациентов с ЛАГ, имеющих неадекватный ответ на терапию ИФДЭ-5. Данная терапевтическая стратегия является перспективной в лечении пациентов с ЛАГ. Необходимо проведение рандоми-

зированных исследований с целью дальнейшего изучения этого вопроса.

В октябре 2013 года риоцигуат был одобрен Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств (США) как первый прямой стимулятор растворимой гуанилатциклазы для использования у пациентов с ЛАГ и ХТЭЛГ. В Европе он был одобрен для лечения ЛАГ и ХТЭЛГ в 2014 году. С 2014 года риоцигуат одобрен в нашей стране для лечения не только пациентов с ЛАГ, но и при неоперабельных и резидуальных формах ХТЭЛГ (табл.).

Рекомендована титрация риоцигуата с начальной дозы 1 мг 3 раза в сутки, с последующей эскалацией дозы на 0,5 мг каждые две недели до максимальной дозы 2,5 мг 3 раза в сутки к 6-й неделе лечения.

Таким образом, к настоящему времени появились убедительные данные о высокой эффективности и хорошей переносимости риоцигуата, представленные в серии качественно спланированных и проведенных рандомизированных клинических исследований. Появление этого инновационного препарата для лечения ЛАГ, обладающего уникальным механизмом действия, открывает новые перспективы патогенетической терапии пациентов, страдающих этой тяжелой и прогностически неблагоприятной патологией. Неоперабельная форма ХТЭЛГ, а также персистирующая и резидуальная формы заболевания после проведенной ЛТЭЭ имеют неблагоприятный прогноз. Ранее ЛАГ-специфические препараты не доказали долгосрочного позитивного влияния у этой категории больных. Риоцигуат является новой пероральной терапией для пациентов с ХТЭЛГ и обладает уникальным механизмом действия. Это новый препарат, одобренный для лечения пациентов с неоперабельной или персистирующей/резидуальной формой ХТЭЛГ, что основано на доказательной базе РКИ CHEST-1 и пролонгированной фазы

Таблица

Рекомендации по лечению пациентов с ХТЭЛГ [3]

Рекомендация	Класс рекомендаций	Уровень доказательности
Риоцигуат рекомендуется для лечения больных с симптомами ХТЭЛГ в случае неоперабельной формы по заключению экспертной комиссии, включающей как минимум одного опытного хирурга, или при персистирующей/резидуальной ХТЭЛГ после легочной ТЭЭ	I	B
ЛАГ-специфические препараты могут быть назначены для лечения пациентов с симптомами ХТЭЛГ в случае невозможности проведения операции легочной ТЭЭ вследствие наличия неоперабельной формы заболевания по оценке команды хирургов, включающей как минимум одного опытного хирурга с опытом проведения ЛТЭЭ, или при резидуальной ЛГ после легочной ТЭЭ	IIb	B

CHEST-2. Помимо внушительных данных, касающихся улучшения ДТБМХ, препарат положительно влиял на результаты вторичных конечных точек. Таким образом, внедрение риоцигуата в клиническую практику можно назвать настоящим прорывом в лечении пациентов ХТЭЛГ, которым невозможно провести ЛТЭЭ.

Совсем недавно риоцигуат появился в клинической практике в России, а значит его активное применение в российских ведущих кардиологических и пульмонологических центрах для лечения как пациентов с ЛАГ, так и ХТЭЛГ в случае неоперабельных или резидуальных форм, обеспечит новые возможности в комплексном решении задач лечения этого тяжелого контингента пациентов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Galie N., Hoeper M. M., Humbert M., Torbicki A., Vachiery J. L., Barbera J. A. et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology and the European Respiratory Society, endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation. *Eur. Heart. J.* 2009; 30 (20): 2493–2537. DOI: 10.1093/eurheartj/ehp297.
- Kim N. H., Delcroix M., Jenkins D. P., Channick R., Darteville P., Jansa P. et al. Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013; 62 (Suppl): 92–99. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.10.024.
- Чазова И. Е., Мартынюк Т. В., Чернявский А. М., Мершин К. В., Данилов Н. М., Матчин Ю. Г. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической тромбоэмболической легочной гипертензии – 2015. Режим доступа: <http://www.cardioweb.ru/klinicheskie-rekomendatsii>.
- Chazova I. E., Martynyuk T. V., Chernyavskiy A. M., Mer-shin K. V., Danilov N. M., Matchin Yu. G. Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu khronicheskoy tromboembolicheskoy legochnoy gipertenzii – 2015. [Internet]. Available from: <http://www.cardioweb.ru/klinicheskie-rekomendatsii>.
- Humbert M., Sitbon O., Chaouat A., Bertocchi M., Habib G., Gressin V. et al. Survival in patients with idiopathic, familial, and anorexigen-associated pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Circulation.* 2010; 122: 156–163. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.911818.
- Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health Riociguat (Adempas): Management of Inoperable Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension; 2015 Jul.
- Чазова И. Е., Авдеев С. Н., Царева Н. А., Мартынюк Т. В., Волков А. В., Наконечников С. Н. Клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии. *Терапевтический архив.* 2014; 9: 4–23.
- Chazova I. E., Avdeev S. N., Tsareva N. A., Martynyuk T. V., Volkov A. V., Nakonechnikov S. N. Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu legochnoy gipertenzii. *Terapevticheskiy arkhiv.* 2014; 9: 4–23.
- Giaid A., Saleh D. Reduced expression of endothelial nitric oxide synthase in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N. Engl. J. Med.* 1995; 333: 214–221.
- Stasch J. P., Pacher P., Evgenov O. V. Soluble guanylate cyclase as an emerging therapeutic target in cardiopulmonary disease. *Circulation.* 2011; 123: 2263–2273.
- Leuchte H. H., Schwaiblmair M., Baumgartner R. A., Neurohr C. F., Kolbe T., Behr J. Hemodynamic response to sildenafil, nitric oxide, and iloprost in primary pulmonary hypertension. *Chest.* 2004; 125: 580–586.
- Mittendorf J., Weigand S., Alonso-Alija C., Bischoff E., Feurer A., Gerisch M. et al. Discovery of riociguat (BAY 63-2521): a potent, oral stimulator of soluble guanylate cyclase for the treatment of pulmonary hypertension. *Chem. Med. Chem.* 2009; 4: 853–865. DOI: 10.1002/cmdc.200900014.
- Evgenov O. V., Ichinose F., Evgenov N. V., Gnoth M. J., Falkowski G. E. et al. Soluble guanylate cyclase activator reverses acute pulmonary hypertension and augments the pulmonary vasodilator response to inhaled nitric oxide in awake lambs. *Circulation.* 2004; 110: 2253–2259.
- Dumitrascu R., Weissmann N., Ghofrani H. A., Dony E., Beuerlein K. et al. Activation of soluble guanylate cyclase reverses experimental pulmonary hypertension and vascular remodeling. *Circulation.* 2006; 113: 286–290.
- Grimminger F., Weimann G., Frey R., Voswinckel R., Thamm M., Bölkow D. et al. First acute haemodynamic study of soluble guanylatecyclase stimulator riociguat in pulmonary hypertension. *Eur. Respir. J.* 2009; 33: 785–792. DOI: 10.1183/09031936.00039808.
- Lang M., Kojonazarov B., Weissmann N., Grimminger F., Stasch J. P., Seeger W., Ghofrani H. A. et al. The soluble guanylate cyclase stimulator riociguat ameliorates pulmonary hypertension induced by hypoxia and SU5416 in rats. *BMC Pharmacology.* 2011; 11 (Suppl 1): 43.
- Ghofrani H. A., Hoeper M. M., Halank M., Meyer F. J., Staehler G., Behr J., Ewert R. et al. Riociguat for chronic thromboembolic pulmonary hypertension and pulmonary arterial hypertension: a phase II study. *Eur. Respir. J.* 2010; 36: 792–799. DOI: 10.1183/09031936.00182909.
- Rubin L. J., Galie N., Grimminger F., Grünig E., Humbert M., Jing Z. C. et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension: a long-term extension study (PAT-ENT-2). *Eur. Respir. J.* 2015; 45 (5): 1303–1313.
- Ghofrani H. A., Grimminger F., Grünig E., Huang Y., Jansa P., Jing Z. C. et al. Predictors of long-term outcomes in patients treated with riociguat for pulmonary arterial hypertension: data from the PATENT-2 open-label, randomised, long-term extension trial. *The Lancet Respiratory Medicine.* 2016; 2213–2600.
- Simonneau G., D'Armini A. M., Ghofrani H. A., Grimminger F., Hoeper M. M., Jansa P., Kim N. H. et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a long-term extension study (CHEST-2). *European Respiratory Journal.* 2015; 45 (5): 1293–1302.
- Minai O. A., Bonner N., Mathai S. C., Busse D., Brockmann B., Teal S. et al. Assessment Of Patient-Reported Health Status In Chronic Thromboembolic Pulmonary Arterial Hypertension Patients Treated With Riociguat: 2-Year Results From The Chest-2 Extension Study. *Value Health.* 2015; 18 (7): 398–399. DOI: 10.1016/j.jval.2015.09.911.

20. Hoepfer M. M., McLaughlin V. V., Dalaan A. M., Satoh T., Galie N. Treatment of pulmonary hypertension. *Lancet Respir. Med.* 2016; 4 (4): 323–336.

21. Simonneau G., D'Armini A. M., Ghofrani H. A., Grimminger F., Hoepfer M. M., Jansaet P. et al. Late-breaking abstract: Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): 2-year results from the CHEST-2 long-term extension [Internet].

European Respiratory Journal. 2014; 44 (Suppl 58). Available from: http://erj.ersjournals.com/content/44/Suppl_58/P1802.

22. Hoepfer M. M., Corris P. A., King J. R., Langleben D., Naeije R., Simonneau G. et al. The RESPITE Study: Riociguat In Patients With PAH And An Inadequate Response To Phosphodiesterase 5 Inhibitors. *Am. J. Crit. Care. Med.* 2016; 193: 6315.

Статья поступила 03.08.2016

Для корреспонденции:

Таран Ирина Николаевна

Адрес: 121552, Москва,
3-я Черепковская улица, 15а
Тел.: +7-968-654-94-06
E-mail: zaviirina@mail.ru

For correspondence:

Taran Irina

Address: 15A, 3-ya Cherepkovskaya st.,
Moscow, 121552, Russian Federation
Tel.: +7-968-654-94-06
E-mail: zaviirina@mail.ru

УДК 616.12

ЛУЧЕВОЕ ПОРАЖЕНИЕ КЛАПАННОГО АППАРАТА СЕРДЦА

И. В. ЖДАНОВА¹, Е. В. КУЗНЕЦОВА¹, А. В. МИХАЙЛОВ²,
А. И. ИОФИН², А. Н. БЫКОВ², Д. Ж. ЗАЯТДИНОВ²

¹ *Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Екатеринбург, Россия*

² *Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Свердловской области «Свердловская областная клиническая больница № 1». Екатеринбург, Россия*

Увеличение продолжительности жизни пациентов после комплексной терапии рака молочной железы сопровождается ростом отдаленной постлучевой патологии сердца. Несвоевременная диагностика и коррекция этих осложнений приводит к ухудшению качества жизни пациентов и увеличивает риск сердечной смертности. Представлен клинический случай развития порока аортального клапана в отдаленном периоде после применения лучевой терапии у пациентки с левосторонней локализацией рака молочной железы.

Ключевые слова: рак молочной железы, лучевая терапия, аортальный стеноз.

RADIATION-ASSOCIATED VALVULAR HEART DISEASE

I.V. ZHDANOVA¹, E. V. KUZNETSOVA¹, A. V. MIKHAYLOV²,
A. I. IOFIN², A. N. BYKOV², D. ZH. ZAIATDINOV²

¹ *Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Ural State Medical University. Ekaterinburg, Russia*

² *The Sverdlovsk region Sverdlovsk regional clinical hospital № 1. Ekaterinburg, Russia*

The increasing life expectancy of patients after complex therapy for breast cancer is accompanied by the growth of remote postradiation pathology of the heart. Late diagnosis and correction of these complications leads to deterioration in the quality of life of patients and increases the risk of cardiac mortality. Presents a clinical case of development of aortic valve disease in the late period after radiotherapy in the patient with left-sided localization of breast cancer.

Key words: breast cancer, radiation therapy, aortal valvular disease.

Введение

Разработка комплексных методов терапии рака молочной железы повысила процент стойкой ремиссии заболевания и выживаемости пациентов. С другой стороны, с увеличением продолжительности жизни пациентов растет количество отдаленных последствий лучевой терапии, попадающих в поле зрения врачей разных специальностей.

За рубежом во второй половине XX века были проведены широкомасштабные исследования по изучению последствий комплексной терапии онкологических заболеваний, которые выявили в значительном проценте случаев развитие сердечно-сосудистой патологии.

Метаанализ рандомизированных клинических исследований, изучивших истории болезни более 23 тыс. женщин, имевших рак молочной железы с 1961 по 1995 год, выявил значительный процент смертности вследствие лучевого повреждения

сердца в общей структуре смертности среди этих пациенток [1].

S. Darby с соавт. на основе изучения регистра онкозаболеваний SEER за период с 1973 по 1992 год выявили, что из 4 130 женщин, умерших через 10 лет после лучевой терапии, 894 (22 %) умерли от сердечно-сосудистых заболеваний [2].

Изучая структуру постлучевой кардиальной патологии, Т. Girinsky с соавт. зарегистрировали после облучения в дозе более 40 Гр хронический перикардит – в 5 % случаев, ИБС – в 5–10 %, повреждения клапанов – в 15–30 %, дефекты проводимости – в 0,5 %, сделав вывод, что более безопасной, вероятно, является доза менее 30 Гр [3].

Совершенствование методик радиотерапии позволяет уменьшить постлучевые повреждения здоровых тканей. Это нашло отражение в исследовании S. H. Giordano с соавт., которое показало снижение 15-летнего риска сердечной смертности

у 27 283 женщин, которые получали лучевую терапию между 1973 и 1989 годами – с 13,1 до 5,8 % при левосторонней локализации рака и с 10,2 до 5,2 % при правосторонней локализации [4].

По данным отечественного исследования, факторами риска для развития постлучевых сердечно-сосудистых осложнений являются левосторонняя локализация, наличие сопутствующей кардиальной патологии, возраст, очаговая доза на грудную стенку более 40 Гр, сочетание с полихимиотерапией [5].

Факторами риска, увеличивающими сердечно-сосудистую смертность пациенток в результате постлучевых осложнений, являются возраст, курение, нарушение углеводного и липидного обмена, артериальная гипертония [6].

Клиническое наблюдение

Пациентка Н., 1953 г. р., поступила 22 мая 2015 года в кардиологическое отделение СОКБ № 1 в плановом порядке с жалобами на одышку и выраженную общую слабость при незначительных физических нагрузках, головные боли, нестабильность артериального давления.

С молодых лет отмечала редкое повышение артериального давления до максимального уровня 160/90 мм рт. ст. В 1993 году пациентке была проведена мастэктомия слева с последующей лучевой и химиотерапией по поводу рака молочной железы. После лечения развился лимфостаз левой верхней конечности. В 2000 году у нее появились слабость, головные боли, одышка при физических нагрузках. Симптомы нарастали, и в 2010 году было проведено обследование, в результате которого выявлен порок аортального клапана с преобладанием стеноза. Одновременно с пороком был выявлен сахарный диабет 2-го типа. Рекомендации по лечению и наблюдению пациентка не выполняла. С 2014 года самочувствие ее значительно ухудшилось: нарастали общая слабость и одышка, снизилась толерантность к физическим нагрузкам, и в мае 2015 года она была направлена на обследование в СОКБ № 1. Сопутствующей патологией являлся сахарный диабет 2-го типа и синдром Жильбера. У пациентки имелась наследственность по сердечно-сосудистой патологии.

При поступлении состояние пациентки было ближе к удовлетворительному, отмечалось ожирение I степени (индекс массы тела – 33), периферических отеков не было. При физикальном исследовании сердечно-сосудистой системы левая граница относительной сердечной тупости в V межреберье составляла 14,5 см. Тоны сердца были приглуше-

ны, на аорте выслушивался грубый систолический шум с широкой зоной проведения. Регистрировался правильный пульс малого наполнения с частотой 72 удара в минуту. Артериальное давление отмечалось на уровне 140/70 мм рт. ст. Со стороны других органов и систем выраженных изменений не наблюдалось.

При инструментальном исследовании на электрокардиограмме регистрировался синусовый ритм с частотой 73 удара в минуту, признаки гипертрофии левого желудочка с выраженными метаболическими изменениями. Удлинение интервала QT до 0,41 сек. (рис. 1).

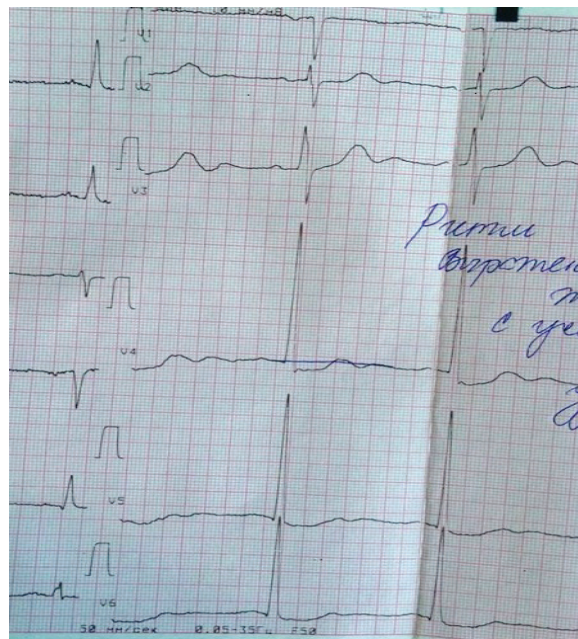


Рис. 1. Электрокардиограмма пациентки Н. до операции

При эхокардиографическом исследовании отмечался кальциноз створок аортального клапана, увеличение трансаортального градиента давления (ТАГ): пикового – до 61 мм рт. ст., среднего – до 38 мм рт. ст., скорости кровотока на аортальном клапане (V) – до 3,9 м/с, аортальная регургитация – I ст., увеличение левого предсердия до 30×60 мм, гипертрофия миокарда левого желудочка (толщина межжелудочковой перегородки (МЖП) – 13 мм, задней стенки (ЗС) – 12 мм) без расширения его полости (конечно-диастолический размер (КДР) – 47 мм, конечно-систолический (КСР) – 35 мм, конечно-диастолический объем (КДО) – 101 мл, конечно-систолический (КСО) – 45 мл, митральная регургитация – I ст. Фракция выброса (ФВ) составляла 56 %, отмечалось замедление функции релаксации. Правые отделы сердца были не увеличены, трикуспидальная регургитация – I ст. (рис. 2).

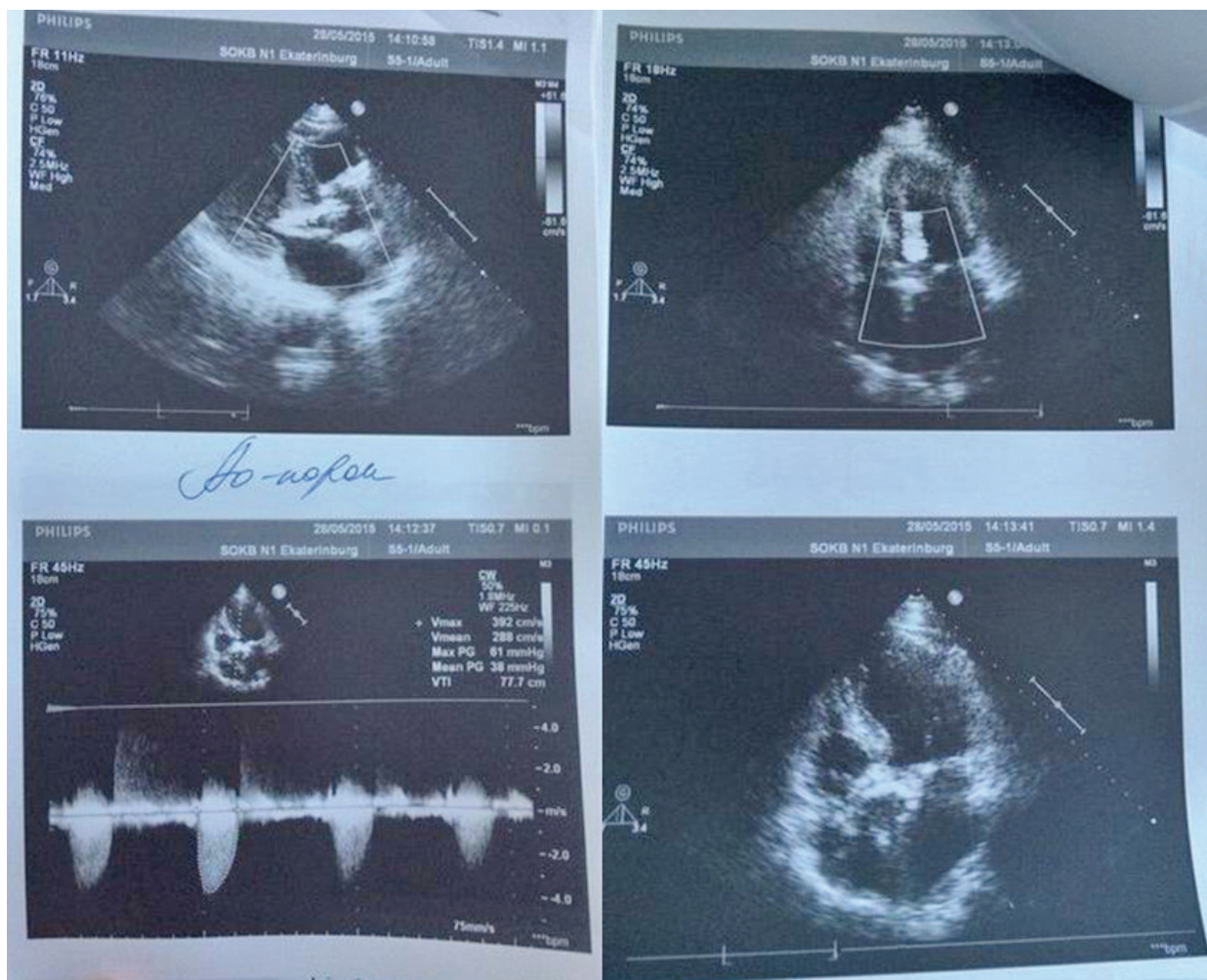


Рис. 2. Эхокардиографическое исследование пациентки Н. до операции

Рентгенографическое исследование органов грудной клетки патологических изменений не выявило. При коронароангиографическом исследовании определялся правый тип кровоснабжения, 20 % стеноз ствола левой коронарной артерии. Передняя нисходящая, огибающая, правая коронарные артерии патологических изменений не имели. УЗИ экстракраниальных отделов брахиоцефальных сосудов выявило умеренные склеротические изменения брахиоцефальных сосудов без гемодинамически значимых нарушений.

По результатам обследования кардиохирургом было сделано заключение: постлучевое сердце, склеротический аортальный стеноз, кальциноз 2-й степени, митрализация аортального порока. Артериальная гипертония 3-й стадии, риск 4. ХСН III ФК НК IIa стадии. Сахарный диабет 2-го типа. Показана операция – протезирование аортального клапана.

3 июня 2015 года в условиях искусственного кровообращения проведена операция. После рассечения перикарда было обнаружено следующее:

полость перикарда свободна от спаек, сердце увеличено за счет левых отделов, восходящая аорта расширена до 3,5 см на протяжении 8 см, наличие кальцинатов на стенке. Выполнена поперечная аортотомия: отверстие аортального клапана размером 1 x 0,4 см, фиброз створок II степени, кальциноз III степени с переходом на межжелудочковую перегородку, стенку желудочка и аорту. Клапан иссечен, произведена частичная декальцинация, установлен механический протез аортального клапана.

При патогистологическом исследовании отмечался склероз, гиалиноз, очаговый кальциноз створок клапана.

Послеоперационный период протекал без осложнений, пациентка отмечала значительное уменьшение одышки. При инструментальном обследовании отмечалось улучшение гемодинамических показателей. На электрокардиограмме регистрировался синусовый ритм – 73 удара в минуту, признаков гипертрофии левого желудочка и метаболических нарушений не отмечалось (рис. 3).

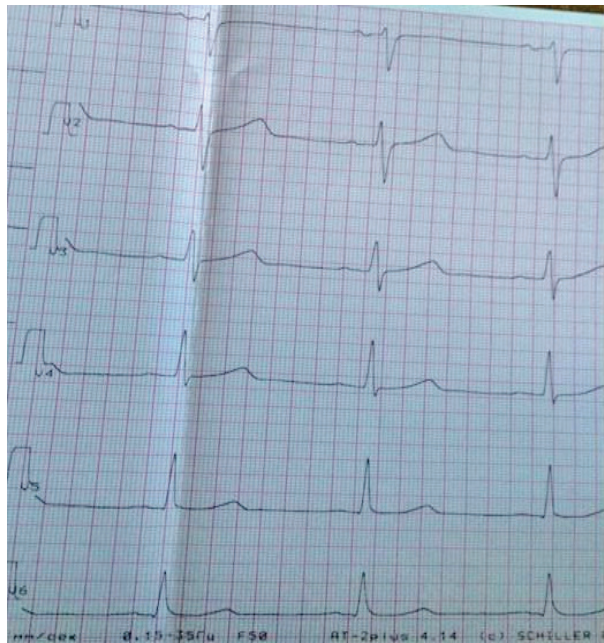


Рис. 3. Электрокардиограмма пациентки Н. после операции

При эхокардиографическом исследовании аортальный протез функционировал нормально: амплитуда открытия – 10 мм, движения запирающего элемента – без ограничений. ТАГ пиковый уменьшился до 20 мм рт. ст., средний – до 4 мм рт. ст. Полость ЛЖ: КДР – 40 мм, КСР – 30 мм, КДО – 71 мл, КСО – 35 мл. ФВ составила 51 % (рис. 4).

Обсуждение

Данный клинический случай представляет собой пример отдаленного осложнения комплексной терапии рака молочной железы, что вызвало определенные диагностические трудности на начальном этапе. У пациентки имелись достоверные факторы риска развития постлучевой кардиальной патологии: артериальная гипертония, сахарный диабет, левосторонняя локализация рака, сочетание полихимиотерапии с радиотерапией. Недостаточная информированность пациентки о возможности постлучевых осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы привела к позднему обращению ее за медицинской помощью, а в дальнейшем к несоблюдению лечебных рекомендаций и отсутствию должного врачебного наблюдения. Только спустя 17 лет после проведенной комплексной терапии был диагностирован постлучевой клапанный порок сердца, и через 22 года при нарастающих клинических проявлениях сердечной недостаточности оказана специализированная помощь. При анализе данного клинического случая можно сделать следующие практические выводы:

1. Пациентам, имеющим факторы риска поражения сердечно-сосудистой системы при комплексной терапии рака молочной железы, необходимо до начала терапии проводить углубленное

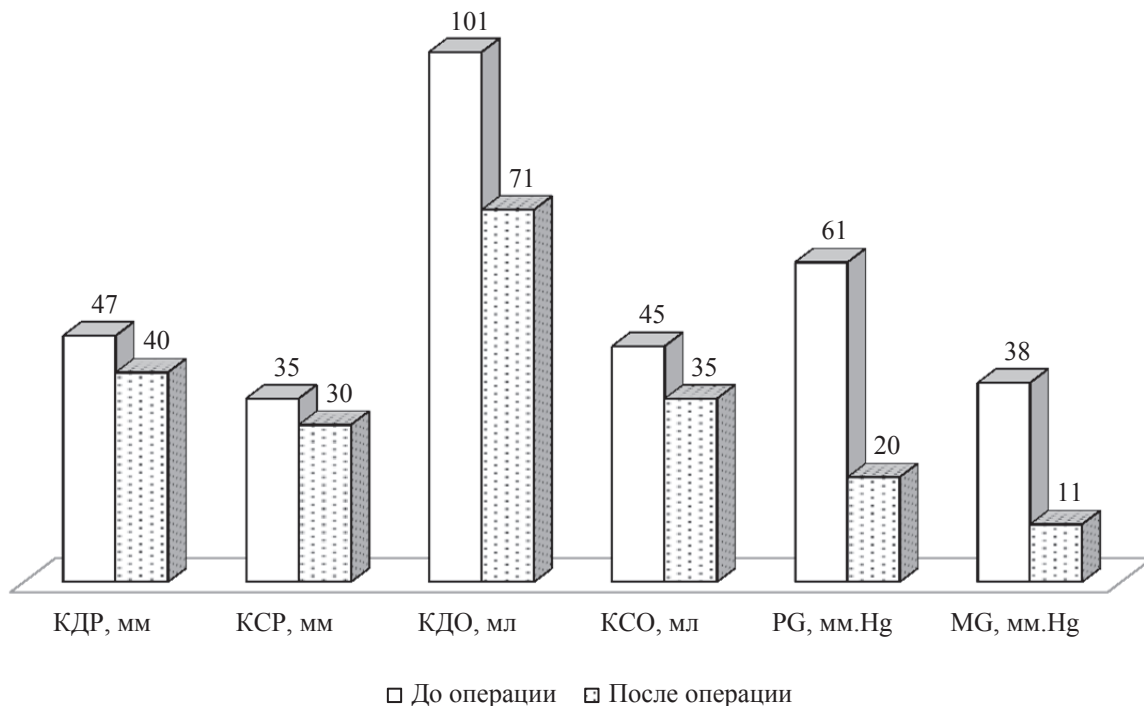


Рис. 4. Сравнительная диаграмма ЭХОКГ пациентки Н. до и после операции

обследование, включая эхокардиографическое исследование.

2. С пациентами необходимо проводить разъяснительные беседы о возможных осложнениях лучевой терапии, их клинических проявлениях, мерах по их предупреждению, включая устранение факторов риска или их модификацию.

3. До начала терапии пациентам необходимо проводить профилактические мероприятия по предупреждению осложнений с возможной более полной коррекцией факторов риска и лечением сопутствующих заболеваний.

4. После проведения комплексной терапии пациенты, имеющие повышенный риск сердечно-сосудистых осложнений, должны находиться на долгосрочном диспансерном наблюдении с проведением контрольных обследований, включая электрокардиографическое, эхокардиографическое исследование и другие методики по клиническим показаниям.

5. При возникновении радиационного поражения сердца пациентов должен наблюдать специалист для оказания им своевременной помощи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Clarke M., Collins R., Darby S. et al. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomized trials. *Lancet*. 2005; 366: 2087–2106.

2. Darby S., McGale P., Peto R. et al. Mortality from cardiovascular disease more than 10 years after radiotherapy for breast cancer: nationwide cohort study of 90,000 Swedish women. *Br. Med. J.* 2003; 326: 256–257.

3. Girinsky T., Cosset J. M. Pulmonary and cardiac late effects of ionizing radiations alone or combined with chemotherapy. *Cancer Radiotherapy*. 1997; 1 (6): 735–743.

4. Giordano S. H., Kuo Y. F., Freeman J. L. et al. Risk of cardiac death after adjuvant radiotherapy for breast cancer. *J. Natl. Cancer. Inst.* 2005; 97: 419–424.

5. Сергоманова Н. Н. Постлучевые изменения сердечно-сосудистой системы при комплексном лечении рака молочной железы. Дис. ... канд. мед. наук. М.; 2005.

Sergomanova N. N. Postluchevye izmeneniya serdechno-sosudistoj sistemy pri kompleksnom lechenii raka molochnoj zhelezy [dissertation]. Moscow; 2005.

6. Harris Eleanor E. R. Late Cardiac Mortality and Morbidity in Early-Stage Breast Cancer Patients After Breast-Conservation Treatment. *Journal of Clinical Oncology*. 2006; 25 (24): 4100–4106.

Статья поступила 26.07.2016

Для корреспонденции:

Жданова Ирина Всеволодовна
 Адрес: 620028, Екатеринбург,
 ул. Репина, 3
 Тел.: 8 (343) 351-15-05
 E-mail: zhdir@rambler.ru

For correspondence:

Zhdanova Irina
 Address: 3, Repina st., Ekaterinburg,
 620028, Russian Federation
 Tel.: +7 (343) 351-15-05
 E-mail: zhdir@rambler.ru

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ АРИТМОЛОГИИ

ACTUAL ISSUES OF ARRHYTHMOLOGY

УДК 616-05.2: 616-089.819.1

РЕНАЛЬНАЯ ДЕНЕРВАЦИЯ: ОБЗОР

Т. Ю. ЧИЧКОВА, С. Е. МАМЧУР

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний». Кемерово, Россия

Представлен обзор литературы, описывающий современное состояние вопроса и перспективы развития малоинвазивного направления в лечении резистентной к терапии артериальной гипертензии – ренальной денервации.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, гипертоническая болезнь, ренальная денервация.

RENAL DENERVATION: A REVIEW

T. YU. CHICHKOVA, S. E. MAMCHUR

Federal State Budgetary Scientific Institution Research institute for complex problems of cardiovascular diseases. Kemerovo, Russia

The review describes an up-to-date status and development prospects of a minimally invasive method of arterial hypertension treatment, the renal denervation.

Key words: arterial hypertension, renal denervation.

Распространенность артериальной гипертензии (АГ) составляет 30–45 % в популяции [1]. Обще-признанно, что АГ, в частности уровень повышения АД, является независимым предиктором сердечно-сосудистых событий. Тем не менее сегодня принято оценивать общий сердечно-сосудистый риск, который определяет целевые значения АД, до сих пор являющиеся предметом дискуссий. В 2013 году рекомендации ESH/ESC по лечению АГ были подвержены изменениям в отношении целевых диапазонов АД, которые составили для САД менее 140 мм рт. ст., за исключением лиц старше 80 лет, для ДАД – менее 90 мм рт. ст., а для больных сахарным диабетом (СД) – менее 85 мм рт. ст. В существующих рекомендациях концепция «чем ниже, тем лучше» подвергается сомнению, поскольку она была основана на результатах метаанализа серии рандомизированных исследований, в которых ввиду выполненного post hoc анализа был утрачен эффект рандомизации [1]. В 2016 году были представлены результаты рандомизированного исследования SPRINT, в котором было проведено сравнение «жесткого» контроля АД (САД менее 120 мм рт. ст.) и стандартного протокола (САД менее 140 мм рт. ст.). Было продемонстрировано преимущество «жесткого» контроля АД в виде достоверного снижения частоты сердечно-сосудистых событий на 25 %, а также смертности от всех причин на 27 % [4]. Ретроспективный анализ, выполненный S. L. Daugherty

et al (2012 г.), показал, что за период наблюдения в 3,8 года частота развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с резистентной АГ воз-растала на 50 %, а общий кардиоваскулярный риск увеличивался в два раза [5].

В случае если коррекция образа жизни в комбинации с терапией диуретиками и двумя антигипертензивными препаратами других классов в терапевтических дозировках не приводит к снижению артериального давления (АД) ниже 140 мм рт. ст. для систолического АД (САД) и 90 мм. рт. ст. для диастолического (ДАД), артериальная гипертензия считается резистентной к лечению [1]. Ее распространенность колеблется от 3 до 30 % всех случаев диагностированной АГ. При этом истинная распространенность резистентной АГ в среднем составляет 10 %, что связано с низким комплаенсом пациентов, а также низкой частотой выявления вторичных форм АГ [2, 3]. В свете этих данных ренальная денервация (РД) почечных артерий (ПА) является актуальным методом лечения резистентной АГ.

Еще в 50-е годы XX века с целью лечения «злокачественной» АГ выполнялась симпатэктомия. Результаты данной процедуры были высоки как в отношении снижения уровня АД, так и в снижении общей смертности, частоты инсульта и улучшения функции ЛЖ [6, 7]. Тем не менее в связи с высокой частотой осложнений, а также с появлением эффективных антигипертензивных препара-

тов выполнение вмешательства было прекращено. Однако это дало основу для дальнейшего изучения роли симпатикотонии в генезе АГ, а также методов ее модуляции, одним из которых стала РД.

Результаты крупных исследований по изучению клинической эффективности РД в лечении резистентной АГ остаются предметом дискуссий. Н. С. Krum et al. (2009 г.) выполнили первое неконтролируемое исследование эффективности РД Symplicity HTN-1, в которое было включено 45 пациентов с резистентной АГ. Было получено стойкое снижение уровня офисного АД [8]. Схожие данные были получены в рандомизированном неконтролируемом исследовании Symplicity HTN-2 [9, 10]. Через шесть месяцев после процедуры в исследованиях Symplicity было показано достоверное снижение офисного САД на 25–30 мм рт. ст., домашнего АД – на 20 мм рт. ст. и лишь на 10 мм рт. ст., по данным суточного мониторирования АД (СМАД) [8–10]. Оба исследования подверглись критике ввиду отсутствия «жесткого» отбора пациентов для выполнения процедуры. Так, исходно не была проведена оценка значения изменения образа жизни и комплаенса. Кроме того, предшествующая процедуре медикаментозная терапия не всегда была оптимальной: до 11 % пациентов не получали диуретики. Для оценки эффективности РД в обоих исследованиях использовались результаты офисного АД, исходно СМАД было проведено лишь в небольшой группе пациентов в Symplicity HTN-2 [11].

Учитывая данные Symplicity HTN-1 и Symplicity HTN-2, результаты контролируемого рандомизированного исследования Symplicity HTN-3 были неожиданными. В исследование было включено 535 пациентов с резистентной АГ, подвергшихся процедуре РД. В течение шестимесячного периода наблюдения не было выявлено достоверных различий в группе контроля и РД в отношении эффективности метода [12]. Ранее сообщения о низкой эффективности вмешательства были немногочисленными и основывались на малых выборках [13].

Провальные результаты исследования Symplicity HTN-3 потребовали выполнения *post hoc* анализа для выявления предикторов эффективности процедуры. Было установлено, что за период наблюдения около 38–42 % пациентов в обеих группах подверглись коррекции медикаментозной терапии, что затрудняет анализ полученных данных. Тем не менее предикторами эффективности стали показатели офисного САД более 180 мм рт. ст., а также прием антагонистов альдостерона. Среди пациентов, принимающих антагонисты кальциевых каналов, эффективность процедуры была

ниже. Интересен факт, что в подгруппе афроамериканцев также отмечено отсутствие эффекта вмешательства [14]. Известно, что в данной популяции реже встречается повышенная активность ренина плазмы и отмечается низкая эффективность препаратов, модулирующих деятельность РААС [15]. Путем дополнительного анализа также было показано, что эффективность в группе РД связана с методологической составляющей процедуры и коррелировала с объемом вмешательства и количеством аппликаций.

С 2012 года по настоящее время продолжается крупное мультицентровое регистровое исследование Global Symplicity Registry, целью которого является оценка долгосрочной эффективности РД. В 2015 году были опубликованы первые результаты с оценкой данных 998 процедур РД. Период наблюдения составил шесть месяцев. Было выявлено достоверное снижение офисного, домашнего АД, а также среднего АД, по данным СМАД [16].

Исследования Symplicity позволили выявить независимые предикторы положительного ответа на процедуру РД. К ним относятся исходно высокие значения АД, прием антигипертензивных препаратов центрального действия, а также наличие сопутствующих состояний, характеризующихся повышением активности симпатической нервной системы (СНС), таких как ожирение, СД 2-го типа, синдром обструктивного апноэ сна и ХБП [10].

Одним из главных недостатков исследований группы Symplicity, как и ряда других, было отсутствие стандартизированной медикаментозной терапии, а также ее коррекция в течение периода наблюдения. Единственным исследованием, в котором пациенты получали стандартизованную многокомпонентную терапию, явилось рандомизированное контролируемое исследование DENERHTN (2015 г.), в котором была доказана большая эффективность РД в дополнение к медикаментозной терапии при сопоставимой безопасности [17].

С целью нивелирования влияния медикаментозной терапии, оценить вклад которой в антигипертензивное действие метода крайне сложно, R. L. De Jager et al. (2016 г.) изучили результаты РД у пациентов с эссенциальной АГ, не получающих медикаментозную терапию. Было получено достоверное снижение уровня АД по данным СМАД, но авторы отмечают высокую дисперсию антигипертензивного эффекта. Примечательно, что в данном исследовании денервация ПА выполнялась с использованием различных технических средств: катетеров Symplicity flex (Medtronic Inc., США), EnligHTN (St. Jude Medical, США) для радиочастотного (РЧ) воздействия и устройство для ультразвуковой абляции

PARADISE (ReCor Medical, США). Эффективность процедуры не различалась в группах с разным техническим оснащением и не зависела от количества аппликаций [18].

Результаты исследований по сравнению метода РД и медикаментозной терапии противоречивы. Так, J. Rosa et al. (2015 г.), сравнивая результаты РД и интенсификации медикаментозной терапии, в том числе с добавлением спиронолактона, не выявили различий в уровне снижения среднего АД по данным СМАД; при этом оба метода достоверно снижали показатели АД. В группе терапии было выявлено ухудшение почечной функции в виде снижения скорости клубочковой фильтрации за 6-месячный период наблюдения, в группе РД нежелательных явлений не было [19]. В то же время результаты исследования DENERV HTA (2016 г.) по сравнению эффективности РД и добавления спиронолактона к терапии резистентной формы АГ показали преимущество медикаментозной терапии, в связи с чем авторы рекомендуют интенсифицировать терапию до выполнения РД [20].

Значение почек в регуляции уровня АД и гомеостаза в целом в настоящее время не вызывает сомнений [21]. Почечные нервы, формирующие сеть в адвентиции ПА, содержат как афферентные, чувствительные, так и эфферентные нервные волокна. В экспериментах на овцах было наглядно показано, что стимуляция почечных нервов приводит к частотнозависимому повышению среднего АД, снижению ЧСС, почечной вазоконстрикции и снижению перфузии почки. При селективной стимуляции афферентных волокон реализуется эффект повышения АД и снижения ЧСС, в то время как стимуляция эфферентных волокон приводит к спазму почечной артерии, задержке натрия и воды [22]. Метод стимуляции почечных нервов сегодня широко применяется в экспериментальных и клинических исследованиях РД. В исследовании M. R. de Jong et al. (2016 г.) было выявлено, что реакция АД на стимуляцию почечных нервов до и после вмешательства может быть предиктором эффективности процедуры. На группе из 14 пациентов показано, что повышение АД на фоне стимуляции почечных нервов до абляции в среднем составило 50 ± 27 мм рт. ст., после – 13 ± 16 мм рт. ст. Была выявлена сильная корреляционная связь изменения АД на фоне стимуляции со степенью снижения САД и ДАД [23].

D. Hering et al. (2013 г.) наглядно продемонстрировали, что РД приводит к снижению мышечной симпатической активности периферических нервов (МСАПН), которая демонстрирует повышенный симпатический тонус центральной

нервной системы (ЦНС) и часто выявляется у пациентов с резистентной АГ [24]. РД нацелена на устранение как афферентного, так и эфферентного влияния СНС, что неоднократно было продемонстрировано в экспериментах на животных и в ряде клинических исследований. Так, L. C. Booth et al. (2015 г.) в эксперименте на овцах при стимуляции почечных нервов после РД не выявили эффектов активации афферентных или эфферентных волокон, что явилось критерием успешно выполненной процедуры [22].

Данные существующих на сегодняшний день исследований РД не позволяют объективно оценить степень снижения активности СНС с использованием стандартизированного метода.

В качестве методов оценки изменений симпатической активности возможно использование радионуклидных методов оценки ренальных спилловеров норадреналина [25], уровня выделения метанефрина и норметанефрина с мочой или оценку вариабельности сердечного ритма, что является наиболее воспроизводимой методикой [21, 26].

H. Krum с соавт. (2009 г.) представили результаты снижения почечных спилловеров норадреналина на 47 % у 10 пациентов к 14–30-м суткам после вмешательства [8]. В экспериментальной модели на собаках также было продемонстрировано снижение уровня ренальных спилловеров норадреналина на 48 % к 8-й неделе после денервации при снижении среднего АД на 9 мм рт. ст. [27].

В исследованиях Simplicity была выявлена четкая тенденция к увеличению выраженности антигипертензивного эффекта к 12 месяцам после вмешательства [8, 9]. На сегодняшний день механизм этого явления не выявлен. В 2014 году H. Krum et al. опубликовали отдаленные результаты РД за трехлетний период наблюдения: эффект процедуры сохранялся и даже несколько превышал результаты годового периода [28].

Сегодня нет иных данных, позволяющих судить о том, как долго будет сохраняться эффект. С этих позиций актуально изучение процессов анатомической и функциональной реиннервации ПА. В упомянутом ранее исследовании на животных, подвергшихся процедуре РД, через 11 месяцев после вмешательства стимуляция почечных нервов вновь приводила к реализации эффектов симпатической нервной системы, что говорит в пользу реиннервации [29]. Другие экспериментальные исследования на животных, которым выполнялась хирургическая РД, также демонстрируют восстановление функции почечных нервов [30, 31].

Исходя из этих данных, остается неясным механизм долгосрочной эффективности вмешатель-

ства, которая была продемонстрирована в исследовании Symplicity. Однако, несмотря на то что процессы реиннервации на людях малоизучены, известно, что после трансплантации почки ее функциональной реиннервации не происходит [32]. Остается открытым вопрос о влиянии дизайна процедуры, используемого технического оснащения на процессы реиннервации ПА.

В изучении причин провала исследования Symplicity HTN3 большое внимание уделялось погрешностям в отборе пациентов и их периоперационному ведению. Хотя можно предположить, что первостепенную роль имеет дизайн процедуры, целевой участок воздействия и объем наносимого повреждения.

Сеть нервных волокон и симпатических ганглиев неравномерно распределена в сосудистой стенке. Анатомически в большинстве исследований принято выделять проксимальный, средний и дистальный сегменты ПА. Плотность распределения нервных волокон в дистальном сегменте ПА меньше, чем в проксимальном и среднем ($39,6 \pm 16,7$, $39,9 \pm 13,9$ и $33,6 \pm 13,1$ соответственно), однако здесь волокна расположены ближе к просвету артерии ($2,6 \pm 0,77$ мм в дистальном против $4,0 \pm 0,78$ мм в проксимальном сегменте). При этом дорсальные отделы ПА содержат меньше нервных волокон. Также выявлена тенденция к уменьшению представительства афферентных волокон от проксимального сегмента ПА к дистальному с увеличением количества эфферентных [33].

Исследования по изучению параметров абляции и целевого участка почечной артерии демонстрируют противоречивые данные. Эксперименты на животных F. Mahfoud et al. (2015 г.) показали, что хотя увеличение количества аппликаций уменьшает количество аксонов в препаратах ПА и уровень норэпинефрина в почечной паренхиме, не было выявлено достоверного дозозависимого эффекта на изменении этих параметров. В то же время воздействие на дистальный сегмент ПА и ее ветви в большей степени ассоциировано со снижением плотности нервных волокон и уровня норэпинефрина, чем при воздействии на проксимальный сегмент. Воздействие на всем протяжении сосуда и начальных отделов его ветвей характеризовалось максимальным снижением этих показателей [34].

В ряде клинических исследований получена большая эффективность в отношении снижения АД при смещении зоны абляции в дистальный сегмент почечной артерии и проксимальные отделы ее ветвей при сопоставимой безопасности [35]. В других исследованиях сравнение эффек-

тивности денервации проксимального сегмента и полной денервации ПА не показало достоверных различий в отношении эффективности и безопасности [36].

Как правило, наличие добавочных ПА, малый диаметр ПА (менее 4 мм) и длина основного ствола менее 2 см являлись критерием исключения из клинических исследований [8–10]. Таким образом, данные о возможности выполнения вмешательства в этих группах пациентов ограничены.

Недавно M. R. de Jong et al. (2016 г.) опубликовали результаты РД у пациентов с наличием добавочных ПА. Было показано, что ввиду анатомических особенностей их денервация не всегда возможна, в связи с чем процедура носит незавершенный характер. В исследовании до и после РД выполнялась селективная стимуляция почечных нервов с оценкой степени повышения АД. Достоверно доказано, что если до денервации ПА эффект повышения АД в ответ на стимуляцию нервов был сопоставим, то после денервации основного ствола, при стимуляции нервов добавочной ветви эффект повышения АД сохранялся на прежнем уровне [37]. В более ранних исследованиях выполнение односторонней денервации ПА было неэффективно [38].

По данным В. D. Hutchinson et al. (2013 г.), основанным на МСКТ-ангиографии, до 28 % пациентов имеют добавочные ПА. Они расположены в 1,6–1,8 см от устья ПА и имеют диаметр в устье около 0,5 см. Частота встречаемости удвоения ПА достигает 29 %, часто сопровождается другими аномалиями развития почки. При этом в ряде центров принято выполнять денервацию всех доступных денервации ПА, однако опубликованные на этот счет данные ограничены [39].

На сегодняшний день в литературе описано два случая успешной денервации ПА у пациентов с длиной основного ствола почечной артерии менее 2 см [40]. Очевидно, что метод РД неприемлем у пациентов с малым диаметром сосуда ввиду высокой вероятности развития стеноза артерии.

Данные о безопасности РД в исследованиях на животных изучены недостаточно. Первые результаты таких исследований были опубликованы в 2011 году, после регистрации системы Symplicity в Европе. Rippey et al. опубликовали ранее полученные на свиньях результаты РД. Через шесть месяцев после процедуры выявлено развитие выраженного фиброза мышечной оболочки артерии и подлежащей адвентиции от 10 до 25 % [41].

В группе исследований Symplicity методика визуализации почечных артерий с целью выявления их стенозов, формирования аневризм или иных изменений не была стандартизована, поэтому

полученные результаты по безопасности РД до сих пор остаются дискуссионными [8–10]. В исследовании Symplicity HTN-1 18 пациентам на 14–30-е сутки после вмешательства выполнялась ангиография почечных артерий, по результатам которой не было выявлено их патологических изменений, как и через шесть месяцев после процедуры, но уже по данным магнитно-резонансной томографии [8]. По данным промежуточного анализа Global Symplicity Registry с оценкой 998 процедур РД, лишь в одном случае описано развитие стеноза почечной артерии через шесть месяцев после вмешательства [16].

F. Versaci et al. (2014 г.) описали развитие транзиторного спазма ПА непосредственно после выполнения РД. В течение шести месяцев наблюдения выявился обратный ожидаемому эффект от процедуры в виде увеличения уровня АД на фоне формирования стеноза ПА. Эти данные позволяют предположить, что транзиторный спазм артерии может быть следствием повреждения ее мышечного слоя, развитием местной реакции сосудистой стенки и стать предиктором развития стеноза [42].

Большинство исследований не выявили нарушения почечной функции после процедуры как в раннем, так и отдаленном периодах наблюдения [8–10]. Среди интраоперационных осложнений описаны единичные случаи диссекции ПА во время манипуляций, что требовало выполнения стентирования сосуда [8].

В большинстве крупных клинических исследованиях РД выполнялась с использованием монополярного одноэлектродного катетера Symplicity flex, при помощи которого выстраивалась линия повреждения ПА по спирали. Недостатком такого катетера является длительность воздействия. Так, суммарная продолжительность всех аппликаций составляет около 10–15 минут и напрямую зависит от опыта оператора. С этих позиций интересны новые устройства, в том числе предназначенные для «single-shot» абляции. Среди них вызывает интерес технология Vessix Renal Denervation System (Boston Scientific, США). Это единственное на сегодняшний день устройство для биполярной абляции, которое также осуществляет воздействие по спирали за счет особенностей расположения электродов. Вероятное преимущество метода в одномоментном воздействии на всей протяженности ПА, что в настоящее время считается оптимальным дизайном абляции. Примечательна и суммарная продолжительность воздействия, которая составляет 1–2 минуты. В 2015 году опубликованы первые результаты многоцентрового

проспективного исследования REDUCE-HTN. Анализ 144 процедур РД с применением системы Vessix V2 демонстрирует высокий профиль эффективности и безопасности [43].

В 2015 году стартовали исследования устройства Symplicity Spyral. Дизайн исследования подразумевает оценку эффективности и безопасности у пациентов с АГ на антигипертензивной терапии и без нее (SPYRAL HTN-OFF MED и SPYRAL HTN-ON MED).

В 2016 году были представлены результаты первого клинического применения спиртовой абляции почечных нервов с демонстрацией приемлемых показателей эффективности и безопасности вмешательства [44].

A. Karanasos et al. (2015 г.) провели анализ результатов РД, выполненной с использованием пяти различных устройств, среди которых устройства баллонного типа. Ими была выполнена оценка повреждения сосудистой стенки с использованием ангиографии, внутрисосудистого ультразвука, а также оптической когерентной томографии непосредственно после вмешательства. Практически во всех случаях была выявлена травма сосудистой стенки с развитием диссекций, отека и пристеночного тромбообразования. Однако в группе баллонных методов была выявлена большая частота и протяженность диссекций, что обычно было связано с нарушением соотношения баллон/артерия более 1,2, в то время как в группе небаллонных методов было более выражено развитие пристеночных тромбообразований. Таким образом, результаты данного исследования позволяют предположить, что после выполнения вмешательства с целью профилактики тромбоза почечной артерии необходимо назначение антиагрегантов. Сроки назначения и объем назначаемой терапии является предметом дискуссий [45].

Связь между развитием поражения органов-мишеней и ассоциированных клинических состояний с уровнем АД в настоящее время не вызывает сомнений [1]. Поэтому изучение органопротективных свойств любого нового метода лечения АГ крайне актуально. Хотя количество данных в литературе на этот счет ограничено, ряд исследований доказали влияние РД на улучшение диастолической функции, снижение массы миокарда ЛЖ, а также жесткости артериальной стенки. Данные эффекты имеют патофизиологическое обоснование в виде модуляторного влияния РД на активность автономной нервной системы, а также опосредованного снижения активности РААС [46, 47].

Известно также, что ренальная денервация в большей степени оказывает влияние на офис-

ное АД, повышение АД в дневное время, а также уменьшает эффект «белого халата». Это свидетельствует в пользу устранения ситуационного и физиологического нарастания активности симпатической нервной системы [48].

В проспективном исследовании Мордовина с соавт. (2015 г.) на основании изучения результатов 72 случаев РД также был доказан кардиопротективный эффект процедуры, который выражался в снижении массы миокарда ЛЖ и улучшении показателей его диастолической функции. В ходе анализа авторы установили, что исходные значения толщины стенок ЛЖ (15,0 мм для МЖП и 13,5 для ЗСЛЖ) являются предикторами положительного кардиопротективного эффекта. В данном исследовании также изучалось влияние процедуры на головной мозг. При АГ поражение головного мозга определяется развитием церебральной микроангиопатии, проявляющейся в разрежении микроциркуляторной сети, что ведет к развитию необратимых изменений в тканях мозга, в первую очередь в белом веществе, с постепенным развитием дисциркуляторной энцефалопатии, прогрессирующим деменции. В группе респондеров в данном исследовании отмечена достоверная положительная динамика в виде уменьшения размеров боковых желудочков мозга, субарахноидальных пространств, а также степени периваскулярного лейкоареоза, имеющего важное значение в развитии и прогрессировании энцефалопатии. Также авторы отмечают тенденцию к улучшению этих параметров у нереспондеров. Показано положительное влияние на параметры мозговой гемодинамики и церебральный сосудистый резерв [49].

Гиперактивация симпатической нервной системы оказывает выраженное метаболическое действие, занимая важную роль в развитии инсулинорезистентности [50]. Ренальная денервация оказывает благоприятное влияние на углеводный обмен, снижая уровень базальной гликемии [51]. Данный эффект реализуется независимо от степени снижения АД у больных с сахарным диабетом 2-го типа [52].

Роль автономной нервной системы в процессах аритмогенеза, в частности в инициации и поддержании фибрилляции предсердий, также была экспериментально доказана и определяется влиянием высвобождаемых нейротрансмиттеров на электрофизиологические свойства миокарда [53]. Модуляция вегетативного тонуса может оказывать влияние на процессы аритмогенеза. В работе G. Giannopoulos et al. (2014 г.) было показано влияние моксонидина как мощного симпатолити-

ка центрального действия на эффективность катетерного лечения ФП [54]. Абляция ганглионарных сплетений в дополнение к антральной изоляции легочных вен (АИЛВ) также снижает риск рецидивов ФП. Вероятно, этот же механизм объясняет эффективность РД в дополнении к АИЛВ при лечении ФП [55]. Нельзя отрицать и возможный вклад антигипертензивного действия, а также снижения активности РААС в реализации дополнительных эффектов метода, так как АГ является одним из факторов риска ФП. В исследовании M. Qiu et al. (2016 г.) было показано, что РД способствует лучшей реализации стратегии контроля ЧСС у пациентов с персистирующей формой ФП [56].

Обструктивное апноэ сна часто сопровождается АГ. Гипоксия, возникающая в ночное время, приводит к развитию системной вазоконстрикции на фоне гиперактивации СНС под действием увеличения концентрации углекислого газа в крови. Результаты суточного мониторинга АД (СМАД) в данной ситуации демонстрируют его повышение в ночное время [57]. В данной группе пациентов ренальная денервация также демонстрирует высокую эффективность как в снижении АД, так и в уменьшении степени выраженности апноэ сна на основании данных ряда исследований [58]. Артериальная гипертензия на фоне ХБП имеет крайне сложный генез с участием паракринных механизмов в виде снижения синтеза простаглицлина в мезангии почки, гиперактивации симпатической нервной системы и РААС. Все это запускает «порочный» круг с еще большим прогрессированием почечной дисфункции. В ранее выполненных работах было продемонстрировано, что АГ на фоне ХБП характеризуется повышением тонуса симпатической нервной системы [59], что сопровождается повышением сосудистого сопротивления, а двухсторонняя нефрэктомия приводит к существенному снижению АД и периферического сосудистого сопротивления [60].

В большинстве работ по изучению эффективности РД одним из критериев исключения являлось снижение СКФ менее 45 мл/мин/1,73 м² [8–10]. В настоящее время единичные обсервационные исследования демонстрируют высокую эффективность ренальной денервации в группе пациентов, имеющих ХБП 3–4-й стадии, при этом ухудшения почечной функции после процедуры выявлено не было, однако всем пациентам выполнялась профилактика контрастированной нефропатии [61].

Вазоренальная гипертензия, а также наличие в анамнезе стентирования почечных артерий

явились критериями исключения в большинстве клинических исследований. Тем не менее Hering с соавт. (2012 г.) описали клинический случай успешного выполнения процедуры денервации у пациента, которому ранее выполнялось стентирование почечной артерии по поводу вазоренальной АГ [62].

Исходя из результатов единичных сообщений об эффективности процедуры у пациентов, которым ранее выполнено стентирование почечных артерий без достижения целевых значений АД, F. Mahfoud et al. (2014 г.) в экспериментальной модели на животных была продемонстрирована безопасность процедуры, однако было отмечено, что эффект достигался лишь при выполнении абляции дистальнее ранее установленного стента [63].

Вышеизложенные данные дают основание полагать, что метод РД может быть актуален не только у пациентов с эссенциальной АГ, но и в некоторых случаях вторичных вариантов АГ, без снижения безопасности процедуры.

Мультифакториальный характер эссенциальной АГ, лежащая в ее основе эндотелиальная дисфункция различной степени выраженности не позволяют разработать единых стандартизованных подходов к лечению АГ в целом и ее резистентных форм в частности. До сих пор не найден консенсус между медикаментозной терапией и инвазивными методами коррекции АГ. Также не существует единых критериев отбора пациентов к выполнению РД, как и единого протокола их периоперационного ведения. Тем не менее очевидно модулирующее влияние РД на тонус автономной нервной системы, что определяет не только антигипертензивное действие метода, но и поддержание гомеостаза в целом и требует дальнейшего изучения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K., Redon J., Zanchetti A., Bohm M., et al. 2013 ESH/ ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *Blood Press.* 2014; 23: 3–16.
2. Pimenta E., Calhoun D. A. Resistant hypertension: incidence, prevalence and prognosis. *Circulation.* 2012; 125: 1594–1596.
3. Calhoun D. A., Jones D., Textor S., Goff D. C., Murphy T. P., Toto R. D. et al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment. A scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Hypertension.* 2008; 51: 1403–1419.
4. Wright J. T., Williamson J. D., Whelton P. K., Snyder J. K., Sink K. M., Rocco M. V. et al. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *The New England Journal of Medicine.* 2015; 373 (22): 2103–2116.
5. Daugherty S. L., Powers J. D., Magid D. J. Incidence and prognosis of resistant hypertension in hypertensive patients. *Circulation.* 2012; 125 (13): 1635–1642.
6. Grimson K. S., Orgain E. S., Anderson B., Broome R. A., Longino F. H. Results of treatment of patients with hypertension by total thoracic and partial to total lumbar sympathectomy, splanchnicectomy and celiac ganglionectomy. *Ann. Surg.* 1949; 129: 850–871.
7. Smithwick R. H., Thompson J. E. Splanchnicectomy for essential hypertension: results in 1,266 cases. *J. Am. Med. Assoc.* 1953; 152: 1501–1504.
8. Krum H., Schlaich M., Whitbourn R., Sobotka P. A., Sadowski J., Bartus K. et al. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet.* 2009; 373 (9671): 1275–1281.
9. Symplicity HTN-2 Investigators. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (the Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2010; 376: 1903–1909.
10. Symplicity HTN-1 Investigators. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: durability of blood pressure reduction out to 24 months. *Hypertension.* 2011; 57: 911–917.
11. Persu A., Renkin J., Thijs L., Staessen J. A. Renal Denervation Ultima Ratio or Standard in Treatment-Resistant Hypertension. *Hypertension.* 2012; 60: 596–606.
12. Bhatt D. L., Kandzari D. E., O'Neill W. W., D'Agostino R., Flack J. M., Katzen B. T. et al. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. *N. Engl. J. Med.* 2014; 370: 1393–1401.
13. Brinkmann J., Heusser K., Schmidt B. M., Menne J., Klein G., Bauersachs J. et al. Catheter-based renal nerve ablation and centrally generated sympathetic activity in difficult-to-control hypertensive patients: prospective case series. *Hypertension.* 2012; 60: 1485–1490.
14. Kandzari D. E., Bhatt D. L., Brar S., Devireddy C. M., Esler M., Fahy M. et al. Predictors of blood pressure response in the SYMPLICITY HTN-3 trial. *European Heart Journal.* 2015; 36: 219–227.
15. Thomas F., Scher L., Mahfoud F. Renal nerve ablation after SYMPLICITY HTN-3: confused at the higher level? *European Heart Journal.* 2014; (35): 1706–1711.
16. Böhm M., Mahfoud F., Ukena C. First report of the Global SYMPLICITY Registry on the effect of renal artery denervation in patients with uncontrolled hypertension. *Hypertension.* 2015; 65 (4): 766–774.
17. Azizi M., Sapoval M., Gosse P., Monge M., Bobrie G., Delsart P. et al. Optimum and stepped care standardised anti-hypertensive treatment with or without renal denervation for resistant hypertension (DENERHTN): a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet.* 2015; 385 (9981): 1957–1965.
18. De Jager R. L., Sanders M. F., Bots M. L. Renal denervation in hypertensive patients not on blood pressure lowering drugs. *Clin. Res. Cardiol.* 2016; 105 (9): 755–762.
19. Rosa J., Widimský P., Toušek P., Petrák O., Čurila K., Waldauf P. et al. Randomized comparison of renal denervation versus intensified pharmacotherapy including spironolactone in true-resistant hypertension: Six-month results from the prague-15 study. *Hypertension.* 2015; 65 (2): 407–413.
20. Oliveras A., Armario P., Clarà A. Spironolactone versus sympathetic renal denervation to treat true resistant hyper-

tension: Results from the DENERVHTA study - A randomized controlled trial. *Journal of Hypertension*. 2016; 34 (9): 1863–1871.

21. *DiBona G. F.* The sympathetic nervous system and hypertension: recent developments. *Hypertension*. 2004; 43: 147–150.

22. *Booth L. C., Nishi E. E., Yao S. T., Ramchandra R., Lambert G. W., Schlaich M. P.* et al. Reinnervation of renal afferent and efferent nerves at 5.5 and 11 months after catheter-based radio-frequency renal denervation in sheep. *Hypertension*. 2015; 65: 393–400.

23. *de Jong M. R., Adiyaman A., Gal P., Smit J. J., Delnoy P. P., Heeg J. E.* et al. Renal Nerve Stimulation-Induced Blood Pressure Changes Predict Ambulatory Blood Pressure Response After Renal Denervation. *Hypertension*. 2016; 68 (3): 707–714.

24. *Hering D., Lambert E. A., Marusic P., Walton A., Krum H., Lambert G. W.* et al. Substantial reduction in single sympathetic nerve firing after renal denervation in patients with resistant hypertension. *Hypertension*. 2013; 61: 457–464.

25. *Esler M., Jennings G., Korner B., Blombery P., Sacharias N., Leonard P.* Measurement of total and organ-specific nor-epinephrine kinetics in humans. *Am. J. Physiol.* 1984; 247: 21–28.

26. *Kingwell B. A., Thompson J. M., Kaye D. M., McPherson G. A., Jennings G. L., Esler M. D.* Heart rate spectral analysis, cardiac norepinephrine spillover, and muscle sympathetic nerve activity during human sympathetic nervous activation and failure. *Circulation*. 1994; 90: 234–240.

27. *Henegar J. R., Zhang Y., De Rama R., Hata C., Hall M. E., Hall J. E.* Catheter-based radiofrequency renal denervation lowers blood pressure in obese hypertensive dogs. *Am. J. Hypertens.* 2014; 27: 1285–1292.

28. *Krum H., Schlaich M. P., Sobotka P. A., Böhm M., Mahfoud F., Rocha-Singh K.* et al. Percutaneous renal denervation in patients with treatment resistant hypertension: final 3-year report of the Symplicity HTN-1 study. *Lancet*. 2014; 383 (9917): 622–629.

29. *Booth L. C., Nishi E. E., Yao S. T., Ramchandra R., Lambert G. W., Schlaich M. P.* et al. Reinnervation following catheter-based radio-frequency renal denervation. *Exp. Physiol.* 2015; 100 (5): 485–490.

30. *Kline R. L., Mercer P. F.* Functional reinnervation and development of supersensitivity to NE after renal denervation in rats. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 1980; 238: 353–358.

31. *Mulder J., Hokfelt T., Knuepfer M. M., Kopp U. C.* Renal sensory and sympathetic nerves reinnervate the kidney in a similar time-dependent fashion after renal denervation in rats. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2013; 304: 675–682.

32. *Hansen J. M., Abildgaard U., Fogh-Andersen N., Kanstrup I. L., Bratholm P., Plum I.* et al. The transplanted human kidney does not achieve functional reinnervation. *Clin. Sci. (Lond)*. 1994; 87: 13–20.

33. *Sakakura K., Ladich E., Cheng Q., Otsuka F., Yahagi K., Fowler D. R.* et al. Anatomic assessment of sympathetic peri-arterial renal nerves in man. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014; 64: 635–643.

34. *Mahfoud F., Tunev S., Ewen S., Cremers B., Ruwart J., Schulz-Jander D.* et al. Impact of Lesion Placement on Efficacy and Safety of Catheter-Based Radiofrequency Renal Denervation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2015; 20; 66 (16): 1766–1775.

35. *Баев А. Е., Пекарский С. Е., Мордовин В. Ф., Крылов А. Л., Ситкова Е. С.* Ренальная денервация. Оптимизация техники. Эффективность и безопасность. Международный журнал интервенционной кардиоангиологии. 2013; 35: 24.

Baev A. E., Pekariskij S. E., Mordovin V. F., Krylov A. L., Sitkova E. S. Renal'naja denervacija. Optimizacija tehniki. Jefektivnost' i bezopasnost'. Mezhduнародnyj zhurnal interвенционной кардиоангиологии. 2013; 35: 24.

36. *Chen W., Ling Z., Du H., Song W., Xu Y., Liu Z.* et al. The effect of two different renal denervation strategies on blood pressure in resistant hypertension: Comparison of full-length versus proximal renal artery ablation. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2016. DOI: 10.1002/ccd.26594.

37. *de Jong M. R., Hoogerwaard A. F., Gal P., Adiyaman A., Smit J. J., Delnoy P. P.* et al. Persistent Increase in Blood Pressure After Renal Nerve Stimulation in Accessory Renal Arteries After Sympathetic Renal Denervation. *Hypertension*. 2016; 67 (6): 1211–1217.

38. *Vaclavik J., Taborsky M., Richter D.* Unilateral catheter-based renal sympathetic denervation in resistant arterial hypertension shows no blood pressure-lowering effect. *Clin. Exp. Hypertens.* 2013; 35: 192–194.

39. *Hutchinson B. D., Keane D., Dodd J. D.* Renal sympathetic denervation: MDCT evaluation of the renal arteries. *Am. J. Roentgenol.* 2013; 201 (2): 342–346. DOI: 10.2214/AJR.12.8560.

40. *Pua U., Tang A. A., Ooi Y. W., Ho H. H., Ong P. J.* Safety and Feasibility of Renal Sympathetic Denervation in Patients With Insufficient Renal Artery Length. *Vasc. Endovascular Surg.* 2016; 50 (1): 63–67. DOI: 10.1177/1538574416629564.

41. *Rippy M. K., Zarins D., Barman N. C., Wu A., Duncan K. L., Zarins C. K.* Catheter-based renal sympathetic denervation: chronic preclinical evidence for renal artery safety. *Clin. Res. Cardiol.* 2011; 100: 1095–1101.

42. *Versaci F., Trivisonno A., Olivieri C., Magri G., Caranci F., Prati F.* Is an Abnormal Vascular Response After Renal Sympathetic Denervation Predictive of Permanent Damage?: An Unusual Case of Late Renal Artery Stenosis After Energy Delivery. *J. Endovasc. Ther.* 2014; 21: 191–196.

43. *Sievert H., Schofer J., Ormiston J., Hoppe U. C., Meredith I. T., Walters D. L.* et al. Renal denervation with a percutaneous bipolar radiofrequency balloon catheter in patients with resistant hypertension: 6-month results from the REDUCE-HTN clinical study. *EuroIntervention*. 2015; 10 (10): 1213–1220. DOI: 10.4244/EIJY14M12_01.

44. *Fischell T. A., Ebner A., Gallo S., Ikeno F., Minarsch L., Vega F.* et al. Transcatheter Alcohol-Mediated Perivascular Renal Denervation With the Peregrine System: First-in-Human Experience. *JACC Cardiovasc. Interv.* 2016; 9 (6): 589–598. DOI: 10.1016/j.jcin. 2015.11.041.jcin.

45. *Karanasos A. L., Van Mieghem N. L., Bergmann M. W., Hartman E., Ligthart J., van der Heide E.* et al. Multimodality Intra-Arterial Imaging Assessment of the Vascular Trauma Induced by Balloon-Based and Nonballoon-Based Renal Denervation Systems. *Circ. Cardiovasc. Interv.* 2015; 8 (7): 002474. DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.115.002474.

46. *Brandt M. C., Mahfoud F., Reda S., Schirmer S. H., Erdmann E., Böhm M.* et al. Renal sympathetic denervation reduces left ventricular hypertrophy and improves cardiac function in patients with resistant hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012; 59: 901–909. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.11.034.

47. Mortensen K., Franzen K., Himmel F., Bode F., Schunkert H., Weil J. et al. Catheter-based renal sympathetic denervation improves central hemodynamics and arterial stiffness: a pilot study. *J. Clin. Hypertens.* (Greenwich). 2012; 14: 861–870. DOI: 10.1111/j.1751-7176.2012.00704.
48. Doulas M., Anyfanti P., Bakris G. Should ambulatory blood pressure monitoring be mandatory for future studies in resistant hypertension: a perspective. *J. Hypertens.* 2012; 30 (5): 874–876.
49. Мордовин В. Ф., Пекарский С. Е., Семке Г. В., Рипп Т. М., Фальковская А. Ю., Ситкова Е. С. и др. Использование современных медицинских технологий для диагностики и лечения больных артериальной гипертонией. *Сибирский медицинский журнал (Томск)*. 2015; 30 (2): 29–35.
- Mordovin V. F., Pekarskij S. E., Semke G. V., Ripp T. M., Fal'kovskaja A. Ju., Sitkova E. S. i dr. Ispol'zovanie sovremennykh medicinskih tehnologij dlja diagnostiki i lechenija bol'nyh arterial'noj gipertoniej. *Sibirskij medicinskij zhurnal (Tomsk)*. 2015; 30 (2): 29–35.
50. Huggett R. J., Scott E. M., Gilbey S. G., Stoker J. B., Mackintosh A. F., Mary D. A. Impact of type 2 diabetes mellitus on sympathetic neural mechanisms in hypertension. *Circulation*. 2003; 108 (25): 3097–3101.
51. Mahfoud F., Schlaich M., Kindermann I., Ukena C., Cremers B., Brandt M. C. et al. Effect of renal sympathetic denervation on glucose metabolism in patients with resistant hypertension. *Pilot Study. Circulation*. 2011; 123 (18): 1940–1946.
52. Фальковская А. Ю., Мордовин В. Ф., Пекарский С. Е., Баев А. Е., Семке Г. В., Рипп Т. М. Дополнительные благоприятные эффекты симпатической денервации почек при лечении резистентной артериальной гипертонии у больных сахарным диабетом 2-го типа. *Артериальная гипертония*. 2014; 20 (2): 107–112.
- Fal'kovskaja A. Ju., Mordovin V. F., Pekarskij S. E., Baev A. E., Semke G. V., Ripp T. M. Dopolnitel'nye blagoprijatnye jeffekty simpaticheskoj denervacii pochek pri lechenii rezistentnoj arterial'noj gipertenzii u bol'nyh saharным diabetom 2-go tipaju. *Arterial'naja gipertenzija*. 2014; 20 (2): 107–112.
53. Schauerte P., Scherlag B. J., Patterson E., Scherlag M. A., Matsudaria K., Nakagawa H. et al. Focal atrial fibrillation: experimental evidence for a pathophysiologic role of the autonomic nervous system. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2001; 12: 592–599.
54. Giannopoulos G., Kossyvakis K., Efremidis M. Central Sympathetic Inhibition to Reduce Postablation Atrial Fibrillation Recurrences in Hypertensive Patients A Randomized, Controlled Study. *Circulation*. 2014; 130 (16): 1346–1352. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.010999.
55. Pokushalov E., Romanov A., Corbucci G., Artyomenko S., Baranova V., Turov A. et al. A randomized comparison of pulmonary vein isolation with versus without concomitant renal artery denervation in patients with refractory symptomatic atrial fibrillation and resistant hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012; 60: 1163–1170.
56. Qiu M., Shan Q., Chen C., Geng J., Guo J., Zhou X. et al. Renal sympathetic denervation improves rate control in patients with symptomatic persistent atrial fibrillation and hypertension. *Acta Cardiol.* 2016; 71 (1): 67–73. DOI: 10.2143/AC.71.1.3132100.
57. Parati G., Lombardi C., Hedner J., Bonsignore M. R. Position paper on the management of patients with obstructive sleep apnea and hypertension: joint recommendation by European Society of Hypertension, by the European Respiratory Society and by the members of European COST ACTION B26 on obstructive sleep apnea. *J. Hypertens.* 2012; 30: 633–646.
58. Mahfoud F., Linz D., Mancia G., Narkiewicz K., Ruilope L. M., Schlaich M. P. et al. Renal artery denervation for treatment of hypertensive patients with or without obstructive sleep apnea and resistant hypertension: Results from Global Symplisity Registry. *J. Hypertens.* 2015. DOI: 10.1097/01.hjh.0000467640.39623.b2.
59. Converse R. L., Jacobsen T. N., Toto R. D., Jost C. M., Cosentino F., Fouad-Tarazi F. et al. Sympathetic overactivity in patients with chronic renal failure. *N. Engl. J. Med.* 1992; 327: 1912–1918.
60. De Beus E., De Jager R., Joles J. A., Grassi G., Blankestijn P. J. Sympathetic activation secondary to chronic kidney disease: therapeutic target for renal denervation? *J. Hypertens.* 2014; 32 (9): 1751–1761. DOI: 10.1097/HJH.0000000000000210.
61. Hering D., Mahfoud F., Walton A. S., Krum H., Lambert G. W., Lambert E. A. et al. Renal denervation in moderate to severe CKD. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2012; 23: 1250–1257. DOI: 10.1681/ASN.2011111062.
62. Hering D., Walton A., Krum H. et al. Renal nerve ablation reduces blood pressure in a patient with renovascular hypertension resistant to drug and revascularisation therapies. *Int. J. Cardiol.* 2012; 159: 35–36.
63. Mahfoud F., Tunev S., Ruwart J., Schulz-Jander D., Cremers B., Linz D. et al. Efficacy and safety of catheter-based radiofrequency renal denervation in stented renal arteries. *Circ. Cardiovasc. Interv.* 2014; 7 (6): 813–820.

Статья поступила 12.09.2016

Для корреспонденции:
Мамчур Сергей Евгеньевич
 Адрес: 650002, Кемерово,
 Сосновый бульвар, 6
 Тел.: 8 (3842) 64-35-38
 E-mail: mamchse@kemcardio.ru

For correspondence:
Mamchur Sergey
 Address: 6, Sosnoviy blvd., Kemerovo,
 650002, Russian Federation
 Tel.: +7 (3842) 64-35-38
 E-mail: mamchse@kemcardio.ru

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ БОЛЕЗНЕЙ ОРГАНОВ КРОВООБРАЩЕНИЯ EPIDEMIOLOGY OF CIRCULATORY SYSTEM DISEASES

УДК 616.12-008.331.1-08(571.17)

ПРИВЕРЖЕННОСТЬ К ТЕРАПИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ СРЕДИ ЖИТЕЛЕЙ ГОРНОЙ ШОРИИ

Е. В. РУБЦОВА¹, Т. А. МУЛЕРОВА^{1,2}, М. Ю. ОГАРКОВ^{1,2}

¹ *Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний». Кемерово, Россия*

² *Государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Новокузнецк, Россия*

Цель. Выявить факторы, влияющие на комплаентность в терапии АГ у шорцев и некоренных жителей Горной Шории.

Материалы и методы. Проведено клинико-эпидемиологическое исследование населения Горной Шории (выборка 453 человека). Измерение АД проводилось ртутным сфигмоманометром после десятиминутного отдыха двукратно на обеих руках по методике ВОЗ (1980) с интервалом в пять минут. Диагноз АГ устанавливался независимо от уровня АД на фоне приема гипотензивных препаратов.

Проводилось добровольное анкетирование (возраст, семейное положение, образование, пищевое поведение, наличие АГ, принимаемая терапия, наличие постоянного дохода, перенесенные заболевания).

Обследуемые были разделены на три возрастные группы: младшая – от 19 до 39 лет, средняя – от 40 до 59 лет и старшая – 60 лет и старше.

По уровню образования выделены три категории: лица, получившие высшее образование, среднее специальное образование и начальное образование.

Результаты. Распространенность АГ среди населения Горной Шории выше по сравнению со среднероссийскими показателями. У представителей коренной национальности отмечен более низкий уровень осведомленности и меньший процент лиц, достигающих целевых уровней АД, чем у некоренной. В обеих этнических группах комплаентность к лечению АГ коррелировала с социальным статусом. Большая приверженность к терапии отмечена среди пенсионеров, как коренных, так и некоренных. У представителей коренной этнической группы более привержено к терапии АГ работающее население, чем неработающее. Не оказывал влияния на комплаентность уровень образования обследованных.

Ключевые слова: комплаентность, коренное население, гипертоническая болезнь.

COMMITMENT TO ANTIHYPERTENSIVE THERAPY AMONG THE INHABITANTS OF GORNAYA SHORIA

E. V. RUBTSOVA¹, T. A. MULEROVA^{1,2}, M. YU. OGARKOV^{1,2}

¹ *Federal State Budgetary Scientific Institution Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases. Kemerovo, Russia*

² *Novokuznetsk State Institute of Advanced Medical Training, Ministry of Health of the Russian Federation. Novokuznetsk, Russia*

Purpose. To identify factors influencing compliance with treatment for arterial hypertension (AH) among the aboriginal and non-aboriginal inhabitants of Gornaya Shoria.

Materials and methods. We performed a clinical epidemiological study in the population of Gornaya Shoria (with a sample of 453 people). Arterial blood pressure (AP) was measured using a mercury sphygmomanometer after a 10-minute rest in both arms according to the WHO recommendations (1980) and the measurement was repeated after a 5-minute interval. The diagnosis of AH was made irrespective of the AP levels and was based on the use of hypotensive drugs. We applied a questionnaire in those subjects who were willing to fill it in (including data on age, marital status, education, alimentary behaviour, presence of AH, current therapy, presence of a permanent income and previous diseases).

The subjects were divided into three age groups including the young group aged 19 to 39 years, the middle group aged 40 to 59 and the older group aged 60 and above.

Also, the subjects were classified into those with higher education, those with secondary education and those with primary education.

Results. The prevalence of AH in the population of Gornaya Shoria was higher than the average Russian level. The aboriginal inhabitants showed lower levels of awareness than the non-aboriginal and they were less likely to reach target levels of AP. Treatment compliance correlated with social status in both ethnic groups. Old age pensioners were found to be more committed to therapy, irrespective

of their ethnicity. In the aboriginal population, those employed were more committed to therapy than the unemployed. The level of education did not influence treatment compliance.

Key words: compliance, aboriginal population, hypertension.

В России, как и в большинстве экономически развитых стран, артериальная гипертензия (АГ) является одним из наиболее распространенных сердечно-сосудистых заболеваний. По результатам, полученным С. А. Шальной, 39,2 % мужчин и 41,1 % женщин в России страдают АГ [1].

Установлено, что географическая вариабельность распространенности АГ формируется под влиянием местных экономических, социальных и национальных различий [2–4]. Роль этнического фактора в эпидемиологической ситуации обусловлена национальными традициями в питании, состоянием воздушного бассейна, особенностями климата, географической широтой региона.

Важными эпидемиологическими показателями наряду с распространенностью АГ является уровень осведомленности больных с АГ о своем заболевании – процентная доля лиц, знающих о своем заболевании, среди всех лиц с выявленным высоким артериальным давлением (АД), уровень охвата больных АГ лечением – доля лиц с АГ, получающих антигипертензивные препараты (АГП), уровень контроля АГ – доля лиц с АГ, получающих АГП и имеющих целевые значения АД [3].

Современное лечение АГ основывается на необходимости эффективного стойкого снижения АД до целевого уровня, предупреждении осложнений и уменьшении сердечно-сосудистой смертности. При этом важнейшим условием достижения результатов является приверженность к лечению больных [5]. Низкая приверженность больных к выполнению врачебных рекомендаций является причиной отсутствия достижения целевого уровня АД у 50–70 % пациентов [6, 7]. О своем заболевании знают 37,1 % мужчин и 58,0 % женщин, но меры по лечению принимают лишь 21,7 % мужчин и 45,8 % женщин, при этом целевых значений АД достигают 5,7 % мужчин и 17,5 % женщин [1].

Проведенные исследования комплаентности пациентов показали, что уровень приверженности тесно взаимосвязан с целым рядом факторов: полом и возрастом, характерологическими особенностями пациента, уровнем его образования, особенностями течения заболевания (рефрактерность к лечению); наличием в аптеках назначенных врачом препаратов, семейным и финансовым положением пациента [8–10].

Цель данного исследования – выявление факторов, влияющих на комплаентность в терапии АГ у шорцев и некоренных жителей Горной Шории.

Материалы и методы

Проведено клинико-эпидемиологическое исследование населения Горной Шории (выборка из 453 человек, из них 221 – шорцы, 232 – русские). Характеристика группы представлена в таблице.

Таблица

Характеристика обследованной группы

Показатель	Некоренные	Коренные	p
Пол			
муж	23,89	33,16	0,008
жен	76,11	66,84	
Возраст	52,18±0,87	47,15±0,75	0,001
Образование			
высшее	26,62	9,11	0,001
среднее	69,62	78,48	0,008
начальное	3,75	12,41	0,001
Социальный статус			
работающие	63,8	46,45	0,001
неработающие	12,63	28,17	0,001
пенсионеры	23,55	25,38	0,582

Обследование проводилось в условиях экспедиции, в состав которой вошли специалисты НИИ «КПССЗ» и ГБОУ ДПО «НГИУВ»: кардиолог, терапевт, эндокринолог, офтальмолог, невролог. Осмотры проводились по стандартным методикам на базе сельских фельдшерско-акушерских пунктов. Измерение АД проводилось ртутным сфигмоманометром после десятиминутного отдыха двукратно на обеих руках по методике ВОЗ (1980) с интервалом в пять минут. Результаты первого и второго измерений с точностью до 2 мм рт. ст. вносились в анкету, после чего вычислялось среднее арифметическое двух измерений. Артериальная гипертензия определялась по таким критериям ВОЗ/МОАГ 1999 года, как: систолическое артериальное давление (САД) больше или равно 140 мм рт. ст., диастолическое артериальное давление (ДАД) больше или равно 90 мм рт. ст. Кроме этого, диагноз АГ устанавливался независимо от уровня АД на фоне приема гипотензивных препаратов.

Проводилось добровольное анкетирование (возраст, семейное положение, образование, пищевое поведение, наличие АГ, принимаемая терапия, наличие постоянного дохода, перенесенные заболевания).

Обследуемые были разделены на три возрастные группы: младшая – от 19 до 39 лет, средняя – от 40 до 59 лет и старшая – 60 лет и старше.

По уровню образования выделены три категории: лица, получившие высшее образование, среднее специальное образование и начальное образование.

Для характеристики количественных показателей рассчитывали среднюю арифметическую величину (M) и ошибку средней (m). При фактическом распределении, близком к нормальному, и при равенстве дисперсий в сравниваемых группах использовались параметрические критерии сравнения количественных показателей, при несоблюдении данных условий – непараметрические аналоги. По качественным показателям рассчитывался удельный вес (процент) вариантов. При оценке статистической значимости различий качественных показателей строились таблицы сопряженности с последующим расчетом критерия χ^2 Пирсона. Статистически значимыми различия признавались при $p < 0,05$. Статистическая обработка проводилась с помощью программы STATISTICA 6.1.

Результаты

В обследованной популяции распространенность АГ составила 51,2 %. Частота данного заболевания среди мужчин коренной этнической группы составила 30,4 %, среди женщин – 41,6 % ($p=0,100$). У представителей некоренной национальности – 66,0 и 63,7 % соответственно ($p=0,767$). Чаще впервые выявленная АГ встречалась среди коренного этноса – у 4,9 % по сравнению с некоренным – 0,9 % обследованных ($p=0,009$). Отмечено, что АГ впервые была выявлена чаще у представительниц коренной народности – 4,9 % респондентов по сравнению с некоренными жительницами – 0,6 % ($p=0,012$). Среди мужчин, не знающих о наличии у них данного заболевания, – 5,1 % шорцев и 2,0 % некоренных жителей ($p=0,380$). Статистически значимо реже антигипертензивную терапию (АГТ) принимали шорцы (51,8 %) по сравнению с некоренными жителями – 76,5 % ($p=0,001$). Среди шорцев с повышенным АД АГТ принимали 25,0 % мужчин и 62,7 % женщин ($p=0,002$). У обследованных некоренной этнической группы – 66,7 и 79,3 % соответственно ($p=0,131$). Целевых уровней АД достигали 13,3 % лиц коренного этноса и 23,5 % лиц некоренного ($p=0,061$). Среди шорцев на фоне лечения целевых значений АД достигали 4,2 % мужчин и 16,9 % женщин ($p=0,119$). У некоренных жителей, принимающих АГТ, нормальных значений АД достигали 12,1 и 26,7 % соответственно ($p=0,080$).

При оценке уровня комплаентности среди различных возрастных групп установлено, что

в младшей возрастной когорте коренные жители, имеющие повышенное АД, терапию не принимали. В возрастной группе от 40 до 59 лет, среди коренных жителей с АГ, АГТ принимали 57,1 %, в старшей когорте – 50,0 %. Некоренные жители в средней возрастной группе реже принимали АГТ (66,7 %), чем обследуемые старшей возрастной группы (82,8 %) ($p=0,026$), в младшей возрастной группе данный показатель составил 75,0 %. Целевых значений АД среди коренного этноса достигали 14,3 % в средней возрастной группе и 13,3 % обследованных в старшей. Нормальное АД на фоне АГТ достигали 25,0 % некоренных жителей младшей возрастной когорты, 17,5 % – средней возрастной группы и 27,6 % – в группе 60 лет и старше.

Установлено, что социальный статус оказывал влияние на уровень приверженности к лечению АГ. Так, среди шорцев терапию чаще принимали работающие обследованные (55,0 %), чем неработающие (20,0 %) ($p=0,036$), между работающим населением и пенсионерами различий выявлено не было, однако отмечено, что пенсионеры имели большую комплаентность (60,4 %), чем неработающие ($p=0,006$). У некоренной этнической группы не было статистически значимых различий в приверженности к терапии между группами работающих (73,8 %) и неработающих (50,0 %) обследованных. Установлено, что пенсионеры принимали АГТ чаще (82,1 %), чем неработающие обследованные ($p=0,020$). При этом среди коренных жителей целевых значений АД достигали 16,7 % пенсионеров, 10,0 % работающих и 6,7 % неработающих, у некоренного этноса данные показатели были следующими: 26,9; 19,7 и 20,0 % соответственно.

При изучении влияния семейного положения на комплаентность выявлено, что среди состоявших в браке АГТ принимали 47,1 % шорцев и 75,6 % некоренных жителей ($p=0,001$), среди несемейных – 60,0 и 77,6 % соответственно ($p=0,074$). У представителей коренной этнической группы среди женатых мужчин принимали терапию 29,4 %, среди неженатых – 14,3 % ($p=0,437$), у некоренных жителей – 69,2 и 57,1 % соответственно ($p=0,547$). При этом достигали целевого АД 5,9 % семейных шорцев, не состоящие в браке его не достигали ($p=0,512$). У представителей некоренного этноса имели нормальные значения АД 11,5 % женатых мужчин и 14,3 % неженатых ($p=0,843$). Среди замужних шорцев терапию принимали 55,6 %, среди незамужних – 73,9 % ($p=0,155$), у некоренных жительниц – 78,6 и 80,0 % соответственно ($p=0,849$). При этом в когорте коренного населения целевых

значений АД достигали 13,9 % семейных и 21,7 % несемейных обследованных ($p=0,433$); 30,4 % замужних женщин некоренной этнической группы имели нормальные значения АД и 23,3 % незамужних ($p=0,393$).

В изучаемых группах не отмечено статистически значимых различий в приверженности к терапии АГ среди обследованных с разным уровнем образования. Среди представителей коренной этнической группы АГТ принимали 66,7 % с высшим образованием, 50,0 % со средним образованием и 51,9 % с начальным образованием, нормальное АД при этом не зарегистрировано у обследованных с высшим образованием и достигнуто у 17,9 % со средним и 11,5 % с начальным образованием. Среди некоренных жителей с высшим образованием принимали терапию – 76,7 %, со средним – 76,8 %, с начальным – 76,0 %. Нормальных цифр АД на фоне терапии достигли 33,3; 23,2 и 18,0 % соответственно.

Обсуждение

Согласно данным С. А. Шальной (2001 г.), распространенность АГ в сельской местности в России составляет 41,6 % у мужчин и 42,4 % у женщин [11], что меньше, чем среди жителей Горной Шории (51,2 %). Данный факт может объясняться тем, что средний возраст обследованных составлял $52,2 \pm 0,87$ года среди некоренных и $47,2 \pm 0,75$ лет среди коренных жителей ($p=0,001$). В изученной нами популяции отмечались этнические различия: среди коренного населения было почти в два раза меньше обследованных с АГ (37,56 %), чем среди некоренного (64,22 %). Аналогичные данные отмечались при обследовании населения Семипалатинска, были выявлены этнические различия, выражающиеся в более частой встречаемости АГ среди некоренного населения по сравнению с коренным (казахами): 48,5 и 44,2 % у мужчин и 50,5 и 47,8 % у женщин соответственно [12]. Распространенность АГ среди коренного населения Крайнего Севера составила 18,6 %, а среди пришлого – 37,3 % [13]. Аналогичная закономерность была отмечена Н. В. Макаровой у жителей Чувашии: АГ встречалась чаще в некоренной этнической группе, чем в чувашской, и составляла 39,4 и 28,1 % [14]. В отдельных группах населения США отмечались расовые различия. Распространенность АГ среди афроамериканцев составила 29,9 % у мужчин и 27,3 % у женщин. Среди белого населения неиспанского происхождения АГ болеют 25,6 % мужчин и 23,8 % женщин; среди американцев испанского происхождения – 14,6 % мужчин и 14,0 % женщин [15].

В то же время в ряде случаев обнаружены противоположные закономерности. Так, у сельских жителей Бурятии и Тувы распространенность АГ у коренных жителей оказалась более высокой, чем у пришлых: у бурят в возрасте 30–59 лет АГ выявлена в 34,4 % случаев, а у некоренного населения – в 31,1 % [16, 17].

Нами установлен более низкий уровень осведомленности о наличии АГ среди коренных жителей Горной Шории.

Гендерных различий в распространенности АГ в обследованной популяции не выявлено. Противоположные результаты получены при обследовании коренных жителей Чукотки: распространенность АГ у мужчин была равна 17,0 %, у женщин – 26,0 % [18]. Осведомленность о наличии АГ была меньше среди шорцев, также они реже принимали АГТ. Более высокая осведомленность среди мужчин и женщин была выявлена в популяционном исследовании четырех городов Московской области – 86,3 и 99,7 % соответственно [19]. Мужчины-шорцы, имеющие АГ, реже принимали терапию (25,0 %), чем женщины (62,7 %). Аналогичные данные получены при обследовании жителей Ярославля, однако отмечена одна особенность, при небольшом сроке заболевания достаточная приверженность к гипотензивной терапии достоверно чаще у женщин (70,4 % против 32,4 %, $p<0,001$). У мужчин прослеживается обратная тенденция, то есть увеличение комплаентности при длительном течении АГ (11,1–15,6 %, $p>0,05$) [20].

В обследованной популяции отмечено увеличение приверженности к АГТ с возрастом как у коренных, так и у некоренных жителей Горной Шории.

В настоящее время накоплено большое количество клинических данных, позволяющих говорить о том, что в возникновении, течении и исходе АГ важную роль играют социальные факторы, такие как уровень образования, профессия, семейное положение и др. [21]. В настоящем исследовании не установлено взаимосвязи между семейным положением и комплаентностью.

Уровень образования не влиял на комплаентность обследованных в обеих этнических группах. В противоположность этому у жителей Ярославля установлено, что уровень образования оказывает значительное влияние на комплаентность: достаточная приверженность терапии в группе высшего образования – 60,2 %, среднеспециального – 11,6 %, среднего – 11,1 % [20].

Отмечено влияние социального статуса на комплаентность жителей Горной Шории, так, у корен-

ных жителей неработающие лица принимали АГ реже, чем работающие, и реже, чем пенсионеры. Среди некоренной этнической группы лекарственную терапию чаще принимали пенсионеры, чем неработающие, возможно, это связано как с наличием постоянного дохода, так и с уменьшением статей расходов в пожилом возрасте.

Выводы

1. Распространенность АГ среди населения Горной Шории выше по сравнению со среднероссийскими показателями.

2. У представителей коренной национальности отмечен более низкий уровень осведомленности и меньший процент лиц, достигающих целевых уровней АД, чем у некоренной.

3. В обеих группах комплаентность к лечению АГ коррелировала с социальным статусом. Большая приверженность к терапии отмечена среди пенсионеров как коренных, так и некоренных. У представителей коренной этнической группы более привержено к терапии АГ работающее население, чем неработающее.

4. Не оказывал влияния на комплаентность уровень образования обследованных.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Шальнова С. А. Проблемы лечения артериальной гипертонии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2003; 3 (2): 17–21.
2. *Shal'nova S. A. Problemy lecheniya arterial'noy gipertonii. Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika. 2003; 3 (2): 17–21.*
3. Ленфант К. Гипертензия и её последствия: состоящие проблемы в мире. Артериальная гипертония. 2005; 2: 14–19.
4. *Lenfant K. Gipertenziya i ee posledstviya: sostoyanie problemu v mire. Arterial'naya gipertenziya. 2005; 2: 14–19.*
5. Шальнова С. А., Деев А. Д., Оганов Р. Г. Факторы, влияющие на смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2005; 1: 4–9.
6. *Shal'nova S. A., Deev A. D., Oganov R. G. Faktory, vliyayushchie na smertnost' ot serdechno-sosudistykh zabolevaniy v rossiyskoy populyatsii. Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika. 2005; 1: 4–9.*
7. Karen T., Zhongliang C., Lipscombe L. Prevalence and incidence of hypertension from 1995 to 2005: a population-based study. CMAJ. 2008. 178 (11): 1429.
8. Кисляк О. А. Современные принципы лечения артериальной гипертонии и пути улучшения приверженности пациентов к лечению. Справочник поликлинического врача. 2006; 5: 28–33.
9. *Kislyak O. A. Sovremennye printsipy lecheniya arterial'noy gipertenzii i puti uluchsheniya priverzhennosti patsientov k lecheniyu. Spravochnik poliklinicheskogo vracha. 2006; 5: 28–33.*
10. Егоров В. А., Семенова Ю. Э., Лукина Ю. В. Комплексная терапия артериальной гипертонии. Лечащий врач. 2006; 3: 33–36.
11. *Egorov V. A., Semenova Yu. E., Lukina Yu. V. Kompleksnaya terapiya arterial'noy gipertenzii. Lechashchiy vrach. 2006; 3: 33–36.*
12. Конради А. О. Значение приверженности к терапии в лечении кардиологических заболеваний. Справочник поликлинического врача. 2007; 6: 8–11.
13. *Konradi A. O. Znachenie priverzhennosti k terapii v lechenii kardiologicheskikh zabolevaniy. Spravochnik poliklinicheskogo vracha. 2007; 6: 8–11.*
14. Оценкова Е. В., Исаева Л. Г. Низкая приверженность больных артериальной гипертонией к лечению: подходы к ее улучшению. Атмосфера. Кардиология. 2003; 3: 33–36.
15. *Oshchepkova E. V., Isaeva L. G. Nizkaya priverzhennost' bol'nykh arterial'noy gipertoniey k lecheniyu: podkhody k ee uluchsheniyu. Atmosfera. Kardiologiya. 2003; 3: 33–36.*
16. Амлаев К. Р., Махов З. Д., Шибков Н. А., Койчуев А. А. Приверженность лечению: причины и следствия: метод. рек. Ставрополь; 2012.
17. *Amlaev K. R., Makhov Z. D., Shibkov N. A., Koychuev A. A. Priverzhennost' lecheniyu: prichiny i sledstviya: metod. rek. Stavropol'. 2012.*
18. Серов В. А., Горбунов В. И. Влияние социально-экономических факторов на приверженность к лечению больных гипертонической болезнью. Клиническая медицина. 2007; 3: 65–68.
19. *Serov V. A., Gorbunov V. I. Vliyanie sotsial'no-ekonomicheskikh faktorov na priverzhennost' k lecheniyu bol'nykh gipertionicheskoy boleznyu. Klinicheskaya meditsina. 2007; 3: 65–68.*
20. Серов В. А., Горбунов В. И. Влияние социально-экономических факторов на приверженность к лечению больных гипертонической болезнью. Клиническая медицина. 2007; 3: 65–68.
21. Шальнова С. А., Деев А. Д., Вихирева О. В. и др. Распространенность артериальной гипертонии в России: информированность, лечение, контроль. Профилактика заболеваний и укрепление здоровья. 2001; 2: 3–7.
22. *Shal'nova S. A., Deev A. D., Vikhireva O. V. i dr. Rasprostranennost' arterial'noy gipertonii v Rossii: informirovanost', lechenie, kontrol'. Profilaktika zabolevaniy i ukreplenie zdorov'ya. 2001; 2: 3–7.*
23. Казымов М. С. Этнические особенности распространенности артериальной гипертонии и её факторов риска. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Великий Новгород; 2009.
24. *Kazymov M. S. Etnicheskie osobennosti rasprostranennosti arterial'noy gipertenzii i ee faktorov riska [dissertation]. Velikiy Novgorod; 2009.*
25. Шестерикова Н. В., Буганов А. А., Уманская Е. Л., Новокрестова С. В. Динамика распространенности артериальной гипертонии и ее связь с основными факторами риска среди пришлового трудоспособного населения Ямало-Ненецкого автономного округа. Медицина труда и промышленная экология. 2003; 4: 1–10.
26. *Shesterikova N. V., Buganov A. A., Umanskaya E. L., Novokrestova S. V. Dinamika rasprostranennosti arterial'noy gipertenzii i ee svyaz' s osnovnymi faktorami riska sredi prishlogo trudosposobnogo naseleniya Yamalo-Nenetskogo avtonomnogo okruga. Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya. 2003; 4: 1–10.*
27. Макарова Н. В. Научное обоснование применения эпидемиологических технологий для формирования приоритетов профилактики артериальной гипертонии на при-

мере общих врачебных практик. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.; 2009.

Makarova N. V. Nauchnoe obosnovanie primeneniya epidemiologicheskikh tekhnologiy dlya formirovaniya prioritov profilaktiki arterial'noy gipertonii na primere obshchikh vrachebnykh praktik [dissertation]. Moscow; 2009.

15. *Winkleby M. A., Kraemer H. C., Ahn D. K., Varady A. N.* Ethnic and socioeconomic differences in cardiovascular disease risk factors. *JAMA*. 1998; 280: 356.

16. *Стукс И. Ю., Агулова Л. П., Каушкан Г. В., Шагдуров Б. С., Юнeman Н. Г.* Дефицит магния как фактор риска артериальной гипертензии среди кочующих жителей Республики Тыва. *Кардиология*. 1997; 3: 72.

Stuks I. Ju., Agulova L. P., Kashkan G. V., Shagdurov B. S., Juneman N. G. Deficit magnija kak faktor riska arterial'noj gipertenzii sredi kochujushhih zhitelej Respubliki Tyva. *Kardiologija*. 1997; 3: 72.

17. *Малакшинова З. Х.* Ишемическая болезнь сердца и факторы риска среди коренного и некоренного населения города Улан-Удэ, по материалам одномоментного и проспективного наблюдения. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб.; 1997.

Malakshinova Z. Kh. Ishemicheskaya bolezni' serdtsa i faktory riska sredi korennoho i nekorennogo naseleniya goroda Ulan-Ude, po materialam odnomomentnogo i prospektivnogo nablyudeniya [dissertation]. St. Petersburg; 1997.

18. *Гырголькау Л. А., Щербаклова Л. В.* Уровни артериального давления и частота артериальной гипертензии у коренных жителей Чукотки. *Бюллетень СО РАМН*. 2010; 30 (3): 58–62.

Gyrgol'kau L. A., Shcherbakova L. V. Urovni arterial'nogo davleniya i chastota arterial'noy gipertenzii u korennykh zhiteley Chukotki. *Byulleten' SO RAMN*. 2010; 30 (3): 58–62.

19. *Бритов А. Н., Елусеева Н. А., Деев А. Д.* и др. Рост факторов риска ССЗ по результатам проспективного (15-летнего) популяционного исследования организованной московской популяции. Сборник тезисов Российского национального конгресса кардиологов. СПб.; 2002.

Britov A. N., Eliseeva N. A., Deev A. D. i dr. Rost faktorov riska SSZ po rezul'tatam prospektivnogo (15-letnego) populyatsionnogo issledovaniya organizovannoy moskovskoy populyatsii. *Sbornik tezisov Rossiyskogo natsional'nogo kongressa kardiologov*. St. Petersburg; 2002.

20. *Хохлов А. Л., Лисенкова Л. А., Раков А. А.* Анализ факторов, определяющих приверженность к антигипертензивной терапии. Качественная клиническая практика. 2003; 4: 59–66.

Khokhlov A. L., Lisenkova L. A., Rakov A. A. Analiz faktorov, opredelyayushchikh priverzhennost' k antigipertenzivnoy terapii. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2003; 4: 59–66.

21. *Гафаров В. В., Громова Е. А., Кабанов Ю. Н., Гагулин И. В., Акимова Е. В.* Личность и ее взаимодействие с социальной средой: непроторенная дорога; Рос. акад. мед. наук, Сиб. отд-ние. Новосибирск; 2008.

Gafarov V. V., Gromova E. A., Kabanov Ju. N., Gagulin I. V., Akimova E. V. Lichnost' i ee vzaimodejstvie s social'noj sredoj: neprotorennaja doroga; *Ros. akad. med. nauk, Sib. Otdnie*. Novosibirsk; 2008.

Статья поступила 28.12.2015

Для корреспонденции:

Рубцова Екатерина Васильевна

Адрес: 654000, Новокузнецк,

ул. Бардина, 28

Тел.: +7-913-281-64-80

E-mail: rubcovak@bk.ru

For correspondence:

Rubtsova Ekaterina

Address: 28, Bardina st., Novokuznetsk,

654000, Russian Federation

Tel.: +7-913-281-64-80

E-mail: rubcovak@bk.ru

МЕТОДЫ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОЙ ПЕРФУЗИИ METHODS OF EXTRACORPOREAL PERFUSION

УДК 616.127-002

МЕХАНИЧЕСКАЯ ПОДДЕРЖКА КРОВООБРАЩЕНИЯ И ТРАНСПЛАНТАЦИЯ СЕРДЦА КАК МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ОСТРОГО МИОКАРДИТА

М. Р. БАХЧОЯН^{1,2}, Е. Д. КОСМАЧЕВА^{1,2}, А. А. СЛАВИНСКИЙ², А. А. СКОПЕЦ¹, В. А. ПОРХАНОВ¹

¹ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 им. профессора С. В. Очаповского»
Министерства здравоохранения Краснодарского края. Краснодар, Россия

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Кубанский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации. Краснодар, Россия

Цель. Оценка исходов лечения острого миокардита методом механической поддержки кровообращения и трансплантации сердца (ТС).

Материалы и методы. Нами проанализированы медицинские карты пяти пациентов (3 женщин, 2 мужчин), страдающих острым миокардитом, осложнившимся кардиогенным шоком, что потребовало проведения экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО) и/или ТС. Возраст больных – 22–59 лет.

Результаты. В связи с нарастающей полиорганной недостаточностью, рефрактерной к медикаментозной терапии, у четверых больных была применена ЭКМО. При этом у двух пациентов она послужила «мостом к ТС», у одной больной произошло полное восстановление систолической функции левого желудочка, одна женщина умерла на пятые сутки нахождения в стационаре, одной пациентке выполнена ТС без предшествующего лечения вспомогательными методами кровообращения. Длительность пребывания в стационаре до ТС – от 10 до 96 суток. За время наблюдения в послеоперационном периоде умерли два реципиента: один в течение месяца после хирургического вмешательства (гноино-септические осложнения), еще один на 8-м месяце после ТС (криз отторжения трансплантата на фоне нарушения режима иммуносупрессивной терапии). Продолжительность наблюдения – от 5 дней до 3,5 года в зависимости от исходов заболевания.

Заключение. На основании собственного опыта, а также согласно данным отечественной и зарубежной литературы можно заявить, что имплантация вспомогательных устройств кровообращения, в том числе ЭКМО, и/или трансплантация сердца увеличивают шансы благоприятного исхода изучаемого заболевания.

Ключевые слова: миокардит, экстракорпоральная мембранная оксигенация, трансплантация сердца, сердечная недостаточность.

MECHANICAL CIRCULATORY SUPPORT AND HEART TRANSPLANTATION AS A TREATMENT OF ACUTE MYOCARDITIS

М. Р. ВАХЧОЯН^{1,2}, Е. Д. КОСМАЧЕВА^{1,2}, А. А. СЛАВИНСКИЙ², А. А. СКОПЕЦ¹, В. А. ПОРХАНОВ¹

¹ State Budgetary Institution of Health Research Institute –

Clinical Regional Hospital № 1 after prof. S. V. Ochapovsky. Krasnodar, Russia

² Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education
Kuban State Medical University Health Ministry of Russia. Krasnodar, Russia

Purpose. To evaluate the outcomes of the treatment of acute myocarditis by mechanical circulatory support and heart transplantation (HT).

Materials and Methods. We studied the medical records of 5 patients (3 women, men – 2). They suffered acute myocarditis complicated with cardiogenic shock, which required extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) and / or the HT. The age of patients ranged from 22 to 59 years.

Results. In four patients ECMO was used, considering the growing multi-organ failure. At the same time in two patients ECMO served as a «bridge to the HT», in 1 patient there was a complete recovery of left ventricular systolic function, one woman died on the fifth day of hospital stay. One patient made the HT without prior treatment of mechanical circulatory support. The residence time in the hospital before the HT ranged from 10 to 96 days. 2 recipients died during the observation in the postoperative period: one for 1 month after surgery (purulent complications), one recipient on the 8th month after the HT (rejection of heart transplant to the damage of immunosuppressive therapy). The duration of follow-up was 5 days to 3.5 years (depending on the outcome of the disease).

Conclusion. According to the domestic and foreign literature, based on our own experience, we can say that the mechanical circulatory support, including ECMO, and / or heart transplantation may increase the chances of a favorable outcome the acute myocarditis.

Key words: myocarditis, extracorporeal membrane oxygenation, heart transplantation, heart failure.

Миокардиты представляют собой поражения миокарда воспалительного характера, связанные с инфекционными заболеваниями, паразитарными и протозойными инвазиями, воздействием химических и физических факторов, а также возникающие при аллергических и аутоиммунных заболеваниях [1]. В их патогенезе играют роль следующие факторы: прямой цитотоксический эффект повреждающего агента, вторичный иммунный ответ, воздействие различных цитокинов (синтаза оксида азота, фактора некроза опухоли, интерлейкина-6) и аберрантная индукция апоптоза [2].

Хотя этиология миокардита часто остается неопределенной, большое разнообразие инфекционных агентов, системных заболеваний, лекарственных препаратов и токсинов могут явиться спусковым механизмом данного заболевания [3].

Клинические проявления неспецифичны. Они могут варьироваться от легких форм без признаков сердечной недостаточности до тяжелой недостаточности кровообращения. У пациентов с fulminантным миокардитом достаточно быстро развиваются симптомы кардиогенного шока [4]. В этих ситуациях медикаментозное лечение, конечно, играет важнейшую роль, однако имеет весьма нестойкий и непродолжительный эффект [5]. При прогрессирующем ухудшении состояния больного рекомендуется проводить механическую поддержку кровообращения (баллон для внутриортальной контрпульсации, имплантация «искусственного левого желудочка» или «искусственных желудочков сердца»), которая может рассматриваться или как «мост к выздоровлению», или как «мост к трансплантации сердца». Применение вспомогательных механических устройств в комплексной терапии острого миокардита позволяет увеличить выживаемость больных и снизить потребность в трансплантации сердца. Причем наиболее востребованными, как показывают результаты исследования М. А. Simon, являются бивентрикулярные вспомогательные устройства. В случае невозможности имплантации «искусственных желудочков сердца» для коррекции гипоксемии применяется экстракорпоральная мембранная оксигенация (ЭКМО), которая представляет собой видоизмененный экстракорпоральный контур для искусственного кровообращения. По мнению Y.-S. Chen и H.-Y. Yu, она является более эффективным методом лечения резистентной сердечной недостаточности у больных с fulminантным миокардитом, чем «искусственный желудочек», так как приводит к более частому выздоровлению (93 % против 73 %), при этом со-

провождаясь меньшими тромбоэмболическими осложнениями (6,7 % против 27,3–40 %) и коагулологическими проблемами (20 % против 45,5 %) [6]. Перед началом процедуры крайне важным является тщательная оценка общего состояния пациента, перспективы восстановления сократительной способности миокарда, прогноз заболевания, так как у терминального больного применение ЭКМО нецелесообразно [7, 8]. Однако применение устройств вспомогательного кровообращения не всегда дает положительный результат. В таком случае единственным выходом остается трансплантация сердца. К сожалению, ввиду ограниченного количества доступных донорских органов, срок нахождения в листе ожидания на трансплантацию удлиняется, и многие пациенты погибают, так и не дождавшись хирургической помощи. Смертность в течение года у этих больных составляет более 50 % [5].

Цель исследования – оценить исходы лечения острого миокардита методом механической поддержки кровообращения и трансплантации сердца.

Материалы и методы

В НИИ «ГБУЗ ККБ № 1 им. проф. С. В. Очаповского» ЭКМО как метод лечения острой сердечной и дыхательной недостаточности стали применять с 2004 года. 27 марта 2010 года в стенах клиники выполнена первая ортотопическая трансплантация сердца по бикавальной методике. Нами проанализированы медицинские карты пяти пациентов (3 женщины, 2 мужчин), находившихся на лечении в больнице по поводу острого миокардита, осложнившегося кардиогенным шоком и в связи с тяжестью течения заболевания потребовавшего проведения ЭКМО и/или трансплантации сердца. Возраст больных – 22–59 лет. Продолжительность наблюдения – от 5 дней до 3,5 лет в зависимости от исходов заболевания.

Результаты

Все пациенты поступили в стационар в тяжелом состоянии, обусловленном проявлениями недостаточности кровообращения, и, соответственно, нуждались в лечении в специализированном отделении кардиореанимации. С первых минут нахождения в клинике больные получали весь комплекс необходимых лечебно-диагностических мероприятий.

В ходе обследования по данным эхокардиографии (ЭХОКГ) установлено, что фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) составляла от 12 до 26 %, конечно-диастолический размер (КДР) ЛЖ – от 45 до 76 мм, систолическое давление

в легочной артерии от 38 до 65 мм рт. ст. У всех пациентов регистрировался диффузный гипокинез стенок левого желудочка. Больным проводилась катетеризация правых отделов сердца катетером Сван-Ганса, по результатам которой получены следующие данные: среднее давление в легочной артерии варьировалось от 12 до 50 мм рт. ст., давление заклинивания легочных капилляров – от 1 до 42 мм рт. ст., сердечный индекс – от 1,2 до 1,5 л/мин/м², легочно-сосудистое сопротивление – от 0,8 до 32 единиц Wood, транспульмональный градиент – от 0 до 15 мм рт. ст.

С целью уточнения диагноза и определения целесообразности иммуносупрессивной терапии была выполнена эндомикардиальная биопсия правого желудочка (n=4) с последующим вирусологическим исследованием биоптатов (n=2). У четырех человек, согласно Далласским критериям, определен «вероятный миокардит». Исключены редкие формы миокардитов, в том числе гигантоклеточный, эозинофильный, а также амилоидоз, гемохроматоз, саркоидоз как возможные причины поражения миокарда. У одной больной диагноз «острый диффузный миокардит» выставлен на основании клинико-анамнестических данных, результатов инструментальных методов диагностики, так как ЭМБ была неинформативна из-за скудного количества исследуемого материала. Вирус не идентифицирован ни в одном случае (вирусологический спектр: вирус Эбштейн – Барра, цитомегаловирус, t. gondii, varicella zoster, вирусы простого герпеса 1, 2, возбудители ОРВИ, парвовирус В19, полиовирусы, энтеровирусы группы С, Коксаки). При детальном опросе у двоих удалось установить связь между дебютом симптомов сердечной недостаточности и перенесенным ранее острым респираторным заболеванием.

Все пациенты находились на кардиотонической поддержке (преимущественно комбинированная терапия: адреналин + норадреналин или адреналин + допамин, в высоких дозах. Максимальная доза адреналина – 0,3 мкг/кг/мин, норадрени-

на – 0,25 мкг/кг/мин, допамина – 15 мкг/кг/мин), четверым проводилась искусственная вентиляция легких. В связи с нарастающей полиорганной недостаточностью, рефрактерной к медикаментозной терапии, с целью коррекции гипоксемии, снижения преднагрузки на правый и левый желудочки, обеспечения адекватной перфузии внутренних органов, обеспечения времени для восстановления функции сердца, уменьшения летального исхода у четырех больных была применена экстракорпоральная мембранная оксигенация (ЭКМО). У всех пациентов выполнялась периферическая канюляция пункционным способом. Исключение составил больной, у которого подключение ЭКМО проводилось открытым методом в связи с отсутствием на момент инициации процедуры должного технического оснащения и опыта медицинского персонала.

В ходе ЭКМО проводилось мониторинг показателей гемограммы каждые 12 часов, коагулограммы: АСТ – каждые 60 минут (целевые значения около 200 с), концентрации антитромбина III – каждые 6 часов, развернутой коагулограммы (ПТВ, ТВ, ПТО, АЧТВ, МНО, фибриноген) – раз в сутки. При этом у двух пациентов она послужила «мостом к трансплантации сердца», у одной больной произошло полное восстановление систолической функции левого желудочка, одна женщина умерла на пятые сутки нахождения в стационаре. Учитывая бесперспективность консервативной терапии, одной пациентке выполнена ортотопическая трансплантация сердца без предшествующего лечения вспомогательными методами кровообращения. Всего ТС проведена у трех больных. Неотложность ТС, согласно алгоритму UNOS, среди реципиентов распределилась следующим образом: IA класс – 1 (на фоне назначенной терапии была достигнута относительная стабилизация показателей гемодинамики, в связи с чем он был переведен из статуса IA в статус 2-го класса), IB класс – два. Длительность пребывания в стационаре до ТС – от 10 до 96 суток. За время наблюде-

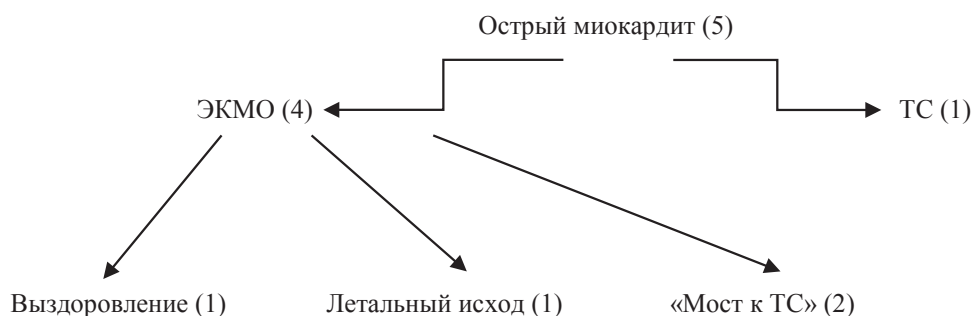


Рис. Распределение пациентов с острым миокардитом в зависимости от метода лечения и исходов заболевания

ния в послеоперационном периоде умерли два реципиента: один в течение месяца после хирургического вмешательства (вследствие развившихся гнойно-септических осложнений), еще один – на восьмом месяце после ТС (причина смерти – криз отторжения трансплантата на фоне нарушения режима иммуносупрессивной терапии).

Клинический пример

Пациент В., 22 лет, наблюдался в ККБ № 1 с 2008 года по поводу врожденного порока сердца – дефекта межпредсердной перегородки. В 2008 году в условиях клиники была выполнена коррекция данного порока. После хирургического вмешательства признаков сердечной, дыхательной недостаточности не отмечал. Регулярно наблюдался у кардиолога по месту жительства, кардиолога поликлиники ККБ № 1. Показатели последней ЭХОКГ (2011 г.: ЛП – 39 мм, КДР ЛЖ – 54 мм, МЖП – 10 мм, ЗС ЛЖ – 9 мм, ФВ ЛЖ – 50–52 %, ПП – 42 мм, 57 мм, ПЖ – 36 мм, СДЛА – 25 мм рт. ст.), патологических токов не выявлено. В марте 2012 года перенес острую респираторно-вирусную инфекцию, по поводу которой к врачу не обращался, этиотропную терапию не получал. Постельный режим не соблюдал. Спустя несколько недель после ОРВИ стал отмечать сухой кашель, сопровождающийся одышкой, в динамике с нарастанием. Постепенно снизилась толерантность к физическим нагрузкам. 17 апреля 2012 года внезапно почувствовал резкую слабость, учащенное сердцебиение и потерял сознание. Бригадой скорой медицинской помощи доставлен в ЦРБ. При пульсоксиметрии отмечалось снижение сатурации O_2 до 85 % (на воздухе), АД 105–110/65–70 мм рт. ст. На ЭКГ регистрировалось трепетание предсердий, тахисистолия. Выставлен предварительный диагноз «тромбоэмболия легочной артерии высокого риска». Начата посиндромная терапия в условиях реанимации. Через семь часов от момента поступления в ЦРБ состояние резко ухудшилось – развился отек легких, появилась стойкая гипотония с последующей остановкой кровообращения. После проведенной успешной сердечно-легочной реанимации по линии санитарной авиации транспортирован в ККБ № 1 г. Краснодара (18.04.2012). На момент перевода состояние пациента расценивалось как крайне тяжелое, обусловленное полиорганной недостаточностью. Учитывая тяжелую дыхательную недостаточность, проводилась искусственная вентиляция легких (PaO_2 – 67 мм рт. ст. на ИВЛ с FiO_2 100 %). В связи с выраженной миокардиальной слабостью осуществлялась кардиотоническая поддержка высокими дозами

адреналина, на фоне которой сохранялась стойкая гипотония (0,3 мкг/кг/мин, АД 85–80/50–55 мм рт. ст.). Отмечалось снижение темпов диуреза до олигоанурии, выраженная азотемия (мочевина – 23,8 ммоль/л, креатинин – 307,5 мкмоль/л; гиперкалиемия – 6–7 ммоль/л). При поступлении выполнена компьютерная томография – ТЭЛа исключена, диагностирован отек легких, на фоне которого невозможно было исключить правостороннюю полисегментарную пневмонию. Согласно протоколу транспищеводной ЭХО-КГ: КДР ЛЖ – 65 мм, ФВ ЛЖ <20 %, МПП – интактна, патологических потоков не выявлено. Лабораторно отмечалось повышение маркеров некроза миокарда: тропонин I – 1,83 нг/мл, КФК-МВ – 191,6 Ед/л, СРБ – 36,99 мг/л, ревматоидный фактор – 4,4 Ед/мл, антистрептолизин-О – 57,3 Ед/мл. В общем анализе крови регистрировался лейкоцитоз до $18,8 \times 10^9$ /л со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, эозинофилы в пределах нормы.

С учетом клинической картины заболевания, данных анамнеза, динамики развития событий, результатов инструментальных методов исследования был сформулирован клинический диагноз: острый диффузный миокардит неуточненной этиологии. Пароксизм трепетания предсердий. Состояние после коррекции дефекта межпредсердной перегородки (2008). Кардиогенный шок. Клиническая смерть (18.04.2012.). Полиорганная недостаточность. Внебольничная правосторонняя полисегментарная пневмония.

С учетом тяжести состояния от проведения ЭМБ было принято решение воздержаться. Таким образом, ввиду невозможности уточнения вирус-негативности миокардита, иммуносупрессивная терапия не проводилась.

В связи с прогрессирующим ухудшением состояния больного на фоне полиорганной недостаточности: сердечной (стойкая гипотония (80–85/50–55 мм рт. ст.) на фоне инфузии адреналина 0,3 мкг/кг/мин, ФВ ЛЖ <20 %), дыхательной (параметры ИВЛ: PaO_2 68 мм рт. ст. при FiO_2 80 %), почечной (олигоанурия, выраженная азотемия (мочевина – 23,8 ммоль/л, креатинин – 307,5 мкмоль/л; гиперкалиемия – 6–7 ммоль/л), печеночной (цитолитический синдром с повышением уровня трансаминаз до АСТ 22029 Ед/л, 13671 Ед/л), принято решение о подключении механической поддержки кровообращения методом экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО). Спустя пять часов со времени госпитализации пациента в ГБУЗ ККБ № 1 проведена хирургическая установка ЭКМО по схеме: общая и поверхностная бедренные артерии справа (канюли 15 Fr (прокси-

мально), 6 Fr (дистально) – общая бедренная вена слева (21 Fr) с производительностью 4–4,5 л/мин, частотой вращения ротора – 3 500 мин (расчетная объемная скорость перфузии – 2,5 л/мин × м²). В связи с отсутствием на момент выполнения процедуры необходимого технического оснащения, соответствующей подготовки медицинского персонала канюляция проводилась открытым хирургическим способом, а не пункционным методом.

Через восемь часов от начала процедуры удалось снизить дозу адреналина до минимальной с последующим прекращением его инфузии (0,3 => 0,2 => 0,15 => 0,08 => 0,03 => stop). В течение 48 часов продолжалась инфузия допамина в дозе 3–5 мкг/кг/мин (начальная доза допамина составляла 15 мкг/кг/мин). На пятые сутки ЭКМО пациент был экстубирован (всего длительность ИВЛ составила шесть суток). Антикоагулянтная терапия, которая является обязательной при данном методе лечения, осуществлялась постоянной инфузией гепарина в дозе 5–20 Ед/кг/ч, а также введением антитромбина III в дозе 1000 Ед/сут. под лабораторным контролем. Учитывая сохраняющуюся гиперазотемию, анурию (в течение 10 суток), неоднократно проводилась продленная вено-венозная гемодиализация с подключением в контур ЭКМО. На десятые сутки ЭКМО темп диуреза составила 1–2 мл/кг/час на фоне инфузии фуросемида 0,1–0,2 мг/кг/час. Имело место постепенное снижение уровня азотистых шлаков: мочевины 23,8 => 18,02 ммоль/л, креатинина 307,5 => 197,3 мкмоль/л; калий 5,6 => 3,77 ммоль/л. Кроме того, практически разрешилась печеночно-клеточная дисфункция, развившаяся в результате гипоперфузии печени на фоне кардиогенного шока (АСТ 22029,0 => 101,5 Ед/л; АЛТ 13671,0 => 27,6 Ед/л, общий билирубин 71,8 => 44,3 мкмоль/л).

Несмотря на положительные сдвиги в лечении, у больного по-прежнему сохранялась выраженная миокардиальная слабость, требующая механической поддержки кровообращения. По данным серии ЭХО-КС ФВ ЛЖ оценивалась в пределах 20 %, отмечалась дилатация полостей сердца, сохранялась тяжелая легочная гипертензия. Однако в связи с тем что канюли для проведения ЭКМО устанавливались не пункционным способом (по техническим причинам), а открытым хирургическим, к 23-му дню лечения у больного развилась некротическая рана правой пахово-бедренной области с незначительным мутным отделяемым. По результатам бактериологического исследования содержимого из раны правого бедра (*Acinetobacter baumannii*) начата антибактериальная терапия сульперазоном и тайгициклином по стандартной

схеме. Учитывая развившиеся инфекционные осложнения в местах канюляций на правом бедре, достигнутую относительную стабилизацию показателей гемодинамики, нормализацию функции внешнего дыхания, практически полное разрешение почечной и печеночной дисфункции, принято решение о прекращении ЭКМО и удалении канюль. Длительность ЭКМО составила 24 дня. 12 мая 2012 года выполнена деканюляция венозной и артериальных канюль, лигирование правой общей бедренной артерии. Из-за появившихся признаков ишемии правой нижней конечности одновременно проведено экстраанатомическое наружно-подвздошное – поверхностно-бедренное шунтирование справа протезом Dynaflo 7 мм × 80 см как единственно возможный способ восстановления кровоснабжения правой нижней конечности.

Пациент продолжал лечение и реабилитацию в условиях нашей клиники. Несмотря на весь объем получаемой терапии, состояние больного по-прежнему оставалось тяжелым, обусловленным сохраняющейся сердечной недостаточностью на фоне выраженной систолической дисфункции ЛЖ (ФВ ЛЖ – 18–20 %, сердечный индекс – 1,2 л/мин/м²), рецидивирующими приступами ОЛЖН, жизнеугрожающими нарушениями ритма сердца (пароксизмы неустойчивой желудочковой тахикардии; парные, полиморфные, политопные желудочковые экстрасистолы). На 52-е сутки нахождения в стационаре дистанция с 6-минутной ходьбой составила 110 м, что соответствует ФК IV по классификации NYHA. Больной представлен на заседании комиссии по трансплантации органов и тканей в Краснодарском крае. Учитывая анамнез, нестойкую компенсацию сердечной недостаточности на фоне проводимой оптимальной медикаментозной терапии, наличие жизнеугрожающих нарушений ритма сердца, результаты инструментальных методов диагностики, бесперспективность консервативной терапии, пациент внесен в лист ожидания на трансплантацию сердца (статус неотложности по UNOS – 2) как единственно возможного метода лечения. 3 июля 2012 года в экстренном порядке выполнена ортотопическая трансплантация сердца по бикавальной методике. Длительность операции составила четыре часа, время искусственного кровообращения – два часа, время аноксии донорского сердца – 80 мин. Послеоперационный период протекал без особенностей. Проводимые схемы лечения соответствовали мировым стандартам, включая трехкомпонентную иммуносупрессивную терапию. За время наблюдения четырежды выполнялась

эндомиокардиальная биопсия правого желудочка. Согласно гистологическому, иммунохимическому анализу биоптатов имело место 0-1 R степени отторжения трансплантата по классификации ISHLT. Стернотомная рана зажила первичным натяжением, без особенностей. По протоколу ЭХОКГ перед выпиской из стационара: ЛП – 42 мм, КДР ЛЖ – 52 мм, ФВ ЛЖ – 59 %, МЖП – 10 мм, ЗС ЛЖ – 8 мм. Больной был выписан спустя 30 дней после трансплантации сердца. Таким образом, длительность лечения в условиях клиники составила 114 дней.

В последующем пациент наблюдался у кардиолога по месту жительства, курируемого кардиолога поликлиники ККБ № 1. Регулярно, согласно мировым стандартам, проходил курсы стационарного обследования и лечения, включающие эндомиокардиальные биопсии правого желудочка (значимого гуморального или клеточного отторжения, требующего коррекции иммуносупрессивной терапии, не выявлено), коронароангиографию (гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий не выявлено, последняя процедура проводилась в ноябре 2015 года). При проведении серии ЭХОКГ значимых морфо-функциональных отклонений не выявлялось. Пациент ведет достаточно активный образ жизни. Полностью социально адаптирован.

Выводы

Представленный пример является показательным в плане возможностей механических методов поддержки кровообращения и трансплантации сердца при лечении тяжело текущего острого миокардита в условиях современного многопрофильного стационара. В данной ситуации ЭКМО явилась «мостом к трансплантации сердца» и дала возможность больному «дождаться» донорского сердца. А трансплантация сердца, в свою очередь, позволила окончательно справиться с проблемой резистентной к терапии сердечной недостаточности и, соответственно, спасти жизнь пациенту.

Кроме того, проанализировав развившиеся в ходе лечения осложнения, мы пришли к заключению, что инфицированию ран правого бедра в большей степени способствовал открытой способ канюляции артерий и вен. Последующие подключения ЭКМО у других пациентов осуществлялись исключительно пункционным методом, что существенно снизило риски гнойных осложнений.

На основании собственного опыта, а также согласно данным отечественной и зарубежной литературы, можно заявить, что имплантация вспомогательных устройств кровообращения, в том числе ЭКМО, и/или трансплантация сердца уве-

личивают шансы благоприятного исхода изучаемого заболевания при строгом отборе кандидатов для оперативного вмешательства.

Заключение

Согласно данным зарубежных авторов, в 10 % случаев именно миокардит является причиной впервые возникшей острой сердечной недостаточности. Следует отметить, что у пациентов с фульминантным миокардитом чаще развивается кардиогенный шок. Однако около 90 % выживших больных в отдаленном периоде не имеют практически никаких последствий перенесенного заболевания. Тем не менее процент летальности в этой группе по-прежнему остается высоким и обусловлен сердечно-сосудистой недостаточностью [9]. В США ежегодно погибают более 55 тысяч больных терминальной ХСН, и только 2 тысячи могут быть спасены с помощью операции трансплантации сердца, в основном из-за дефицита донорских органов. В России летальность значительно выше и составляет ежегодно приблизительно 110 тысяч [10].

Безусловно, вспомогательные методы кровообращения в этих ситуациях могут иметь решающее значение для прогноза и исхода заболевания. Выполнение продленной ЭКМО в условиях специализированного отделения реанимации у пациентов с острым повреждением сердца/легких может и должно быть неотъемлемой частью проводимой терапии в случае неэффективности базового лечения. Выполнение правильной прогностической оценки восстановления физиологического потенциала дыхательной и сердечно-сосудистой систем, соблюдение методологии экстракорпорального жизнеобеспечения, подготовленность персонала – все это может снизить риски применения данного высокотехнологичного вида медицинской помощи и положительно повлиять на исход заболевания. Использование систем механической поддержки кровообращения дает возможность пациенту «дождаться» донорского сердца [7].

Конфликт интересов

Конфликт интересов не заявляется.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Палеев Н. Р., Одиноква В. А., Гуревич М. А., Найштут Г. М. Миокардиты. М.; 1982.
Paleev N. R., Odinkova V. A., Gurevich M. A., Najsh-tut G. M. Miokardity. Moscow; 1982.
2. Кривоустов С. П. Миокардит у детей. Современный взгляд на проблему. Здоровье Украины. 2008; 1: 32–33.
Krivopustov S. P. Miokardit u detej. Sovremennyj vzgljad na problemu. Zdorov'e Ukrainy. 2008; 1: 32–33.

3. *Caforio A. L., Pankuweit S., Arbustini E., Basso C., Gimeno-Blanes J., Felix S. B.* et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *European Heart Journal*. 2013; 34: 2636–2648. DOI:10.1093/eurheartj/ehz210.

4. *Новикова Н. А., Гиляров М. Ю., Седов А. В.* и др. Фульминантный миокардит. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2010; 3 (5): 106–111.

Novikova N. A., Giljarov M. Ju., Sedov A. V. i dr. Ful'minantnyj miokardit. *Kardiologija i serdečno-sosudistaja hirurgija*. 2010; 3 (5): 106–111.

5. *Malcolm O. A., Salim Yusuf, Young J., Mathew J., Johnstone D., Avezum A.* et al. Prevention of Heart Failure in Patients in the Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study. *Circulation*. 2003; 107: 1284–1290.

6. *Моисеева О. М.* Спорные вопросы лечения миокардитов. *Сердце*. 2013; 12 (1): 57–64.

Moiseeva O. M. Spornye voprosy lechenija miokarditov. *Serdce*. 2013; 12 (1): 57–64.

7. Рекомендации по проведению экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО) у больных в критических

состояниях (по материалам R. K. Firmin and H. M. Killer). *Perfusion*. 1999; 14 (Issue 4): 291–297. [Интернет]. Режим доступа: <http://www.critical.ru/ann/pages/page5.html>.

Рекомендации по проведению экстракорпоральной мембранной оксигенации (JeKMO) у больных в критических состояниях (по материалам R. K. Firmin and H. M. Killer) [Интернет]. Available from: <http://www.critical.ru/ann/pages/page5.html>.

8. *Schuerer D. J., Kolovos N. S., Boyd K. V., Cooper-smith C. M.* Extracorporeal membrane oxygenation: current clinical practice, coding, and reimbursement. *Chest*. 2008; 134 (1): 179–184.

9. *Gupta S., Markham D. W., Drazner M. H., Mammen P.* Fulminant myocarditis. *Nature clinical practice cardiovascular medicine*. 2008; 5 (11): 693–706.

10. *Иткин Г. П.* Механическая поддержка кровообращения: проблемы, решения и новые технологии. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2014; 16 (3): 76–84. DOI: 10.15825/1995-1191-2014-3-76-84.

Itkin G. P. Mechanical circulatory support: Problems, solutions and new directions. *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs*. 2014; 16 (3): 76–84. [In Russ.]. DOI: 10.15825/1995-1191-2014-3-76-84.

Статья поступила 08.09.2016

Для корреспонденции:

Бахчоян Мариам Рубеновна
Адрес: 350040, Краснодар,
ул. Димитрова, 131
Тел.: +7 952-853-99-54
E-mail: marbach1988@mail.ru

For correspondence:

Bakhchoyan Mariam
Address: 131, Dimitrova st., Krasnodar,
350040, Russian Federation
Tel.: +7 952-853-99-54
E-mail: marbach1988@mail.ru

ТРЕБОВАНИЯ ДЛЯ АВТОРОВ

*Приняты на заседании Ученого совета
10 февраля 2012 г.*

Редакция научно-практического рецензируемого журнала «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний» просит внимательно ознакомиться с нижеследующими инструкциями по подготовке рукописей для публикации.

Настоящие Правила разработаны на основании требований Гражданского кодекса РФ, Закона РФ «Об авторском праве и смежных правах» от 09.07.1993 г. № 5351-1 с изменениями от 19 июля 1995 г. и 20 июля 2004 г., Закона РФ «О средствах массовой информации» от 27.12.1991 г. № 2124-1 с последующими изменениями и регулируют взаимоотношения между издательством в лице редакции научно-практического рецензируемого журнала «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний», в дальнейшем именуемой «Редакция», и автором, передавшим свою статью для публикации в журнал, в дальнейшем именуемый «Автор».

Научно-практический рецензируемый журнал «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний» публикует статьи по широкому спектру проблем медицинской науки и практического здравоохранения, а также по вопросам сердечно-сосудистой патологии. В журнале публикуются обзоры, оригинальные статьи, сообщения из практики, лекции, информационные сообщения. Все представленные материалы рецензируются и обсуждаются редакционной коллегией.

Авторские права и ответственность

Автор(ы), направляя статью в Редакцию, поручает Редакции обнародовать произведение посредством его опубликования в печати. Редакция не несет ответственности за достоверность информации, приводимой Автором(ами).

Автор(ы), направляя статью в Редакцию, соглашается с тем, что к Редакции журнала переходят неисключительные имущественные права на использование статьи (переданного в Редакцию журнала материала, в т. ч. такие охраняемые объекты авторского права, как фотографии автора, рисунки, схемы, таблицы и т. п.), в том числе на воспроизведение в печати и в сети Интернет; на распространение; на перевод на любые языки народов мира; экспорт и импорт экземпляров журнала со статьей Автор(ов) в целях распространения, на доведение до всеобщего сведения. Указанные выше права Автор(ы) передает Редакции без ограничения срока их действия на территории всех стран мира, в том числе на территории Российской Федерации.

Редакция при использовании статьи вправе снабжать ее любым иллюстрированным материалом, рекламой и разрешать это делать третьим лицам. Редакция и Издательство вправе переуступить полученные

от Автор(ов) права третьим лицам и вправе запрещать третьим лицам любое использование опубликованных в журнале материалов в коммерческих целях.

Автор(ы) гарантирует наличие у него исключительных прав на использование переданного Редакции материала. В случае нарушения данной гарантии и предъявления в связи с этим претензий к Редакции Автор(ы) самостоятельно и за свой счет обязуется урегулировать все претензии. Редакция не несет ответственности перед третьими лицами за нарушение данных автором гарантий.

За Автором(ами) сохраняется право использования его опубликованного материала, его фрагментов и частей в личных, в том числе научных и преподавательских целях. Права на рукопись считаются переданными Автором(ами) Редакции с момента принятия в печать.

Перепечатка материалов, опубликованных в журнале, другими физическими и юридическими лицами возможна только с письменного разрешения Издательства, с обязательным указанием названия журнала, номера и года публикации.

Правила рецензирования рукописей

Статьи, поступающие в Редакцию, направляются на рецензирование высококвалифицированному специалисту, имеющему ученую степень доктора наук и научную специализацию, наиболее близкую к теме статьи.

Рецензенты уведомляются о том, что направленные им рукописи являются интеллектуальной собственностью авторов и относятся к сведениям, не подлежащим разглашению. Рецензентам не разрешается делать копии для своих нужд. Нарушение конфиденциальности возможно только в случае заявления о недостоверности или фальсификации материалов.

Сроки рецензирования в каждом отдельном случае определяются Редакцией с учетом создания условий для максимально оперативной публикации статей. При получении отрицательной рецензии Редакция направляет Автору(ам) замечания, вопросы рецензентов с предложением доработать статью или аргументированно (частично или полностью) опровергнуть мнение Редакции. После исправления работы рецензируются повторно, при повторном несогласии Автор(ов) с мнением рецензента статья направляется на рецензию независимому специалисту. Результаты рецензирования обсуждаются на заседаниях редакционной коллегии, где принимается окончательное решение о публикации работы.

Не допускаются к публикации:

а) статья, оформленная не по требованиям, Автор(ы) которой отказываются от технической доработки статей;

б) статья, Автор(ы) которой не выполняет конструктивные замечания рецензента или аргументированно не опровергает их.

Требования к оформлению статьи

1. Для издания принимаются ранее не опубликованные статьи и другие материалы (обзоры, рецензии и т. д.), соответствующие тематике журнала.

2. Статья должна иметь визу научного руководителя на первой странице и сопроводительное письмо от учреждения, в котором выполнена работа, на имя главного редактора журнала. В редакцию направляется два экземпляра статьи в машинописном виде и один экземпляр в электронном виде на электронный адрес avtor@kemcardio.ru. Электронный вариант рукописи представляется в текстовом редакторе MS Word.

3. Последняя страница второго печатного экземпляра статьи собственноручно подписывается Автором(ами). Указываются фамилия, имя, отчество, почтовый адрес и телефон, при наличии — адрес электронной почты Автора, с которым редакция будет вести переписку.

4. На отдельном листе необходимо представить (для публикации в журнале) сведения о каждом Авторе: 1) имя, отчество, фамилия; 2) ученая степень, ученое звание, должность; 3) место работы — учреждение и отдел (кафедра, клиника, лаборатория, группа и др.); 4) полный почтовый служебный адрес и e-mail; 5) номер служебного телефона и факса (см. таблицу ниже).

№	Ф.И.О.	Ученая степень, ученое звание	Должность	Место работы (учреждение, отдел, кафедра, клиника)	Почтовый служебный адрес, e-mail	Служебный телефон, факс

5. Общие требования к оформлению статей:
текстовый редактор – Microsoft Word,
формат бумаги – А4,
поля – 2 см со всех сторон,
шрифт – Times New Roman,
размер шрифта – 14-й кегель,
межстрочный интервал – 1,5,
абзацный отступ – 1,25,
ориентация – книжная,
редактор формул – пакет Microsoft Office,
графики, таблицы и рисунки – черно-белые, без цветной заливки, допускается штриховка,

УДК (см., например, teacode.com/online/udc или udk-codes.net),

инициалы, фамилия Автора(ов), полное название представляемой организации (вуза), город, страна – форматирование по левому краю, курсивом, строчными буквами,

название статьи – форматирование по центру, без отступа, прописными буквами,

текст статьи – выравнивание по ширине.

6. Титульный лист в обязательном порядке включает: 1) УДК; 2) название (*полностью набирается заглавными буквами*); 3) инициалы и фамилию Автора(ов); 4) место работы Автора(ов) с указанием города, страны. Все на русском языке. **Эта же информация, исключая УДК, представляется на английском языке.**

7. На отдельном листе излагается краткое резюме статьи (не более 250 слов) на русском языке. Текст резюме структурируется с указанием: *цели, материалов и методов, основных результатов, заключения*. В резюме обзора достаточно отразить основное его содержание. В конце резюме должны быть представлены ключевые слова – не более 6 слов или словосочетаний, определяющих основные понятия. Ниже (*через 2 межстрочных интервала*) приводится резюме и ключевые слова на английском языке.

8. Объем оригинальной статьи не должен превышать 12 страниц, заметок из практики – 5 страниц, обзоров и лекций – до 20 страниц машинописного текста.

9. Текст. Структура текста статьи выбирается Авторами. Желательно, чтобы она отвечала общепринятой структуре для статей данного направления. Например, для статей, содержащих результаты оригинальных исследований, рекомендуются следующие разделы: «Введение», «Материалы и методы», «Результаты» и «Обсуждение». Каждый элемент статьи должен быть отделен от соседних элементов дополнительным межстрочным интервалом. Обзоры и лекции, статьи по истории медицины, общественному здоровью и здравоохранению могут оформляться иначе. Название статьи и других материалов должно быть адекватным содержанию и по возможности кратким.

Введение статьи, содержащей оригинальные данные, знакомит читателя с изучаемой проблемой, содержит аргументы о необходимости исследования, цели исследования, решаемые задачи.

Раздел **«Материалы и методы»** характеризует: оригинальность и тип исследования, его планирование, контроль систематических ошибок, масштаб и продолжительность исследования, подход к набору участников исследования, критерии их включения и исключения, какие вмешательства оценивались и с чем их сравнивали, какие измерялись исходы и каким образом и т. д. Описываются методы, аппараты и все процедуры так, чтобы другие исследователи могли адекватно воспроизвести подобное исследование. Даются ссылки на общепринятые методы, кратко описываются оригинальные методы. Указываются все использованные лекарства и химические вещества, включая их коммерческие названия, дозы и способы применения. Приводится полный перечень использованных статистических методов анализа и критериев проверки гипотез. Представляют принятый в исследовании критический уровень значимости «р», а также фактическую величину до-

стигнутого для статистического критерия уровня значимости «р» (например, $p=0,237$, $p=0,0016$ или $p<0,001$). Нежелательно использование обобщенных выражений типа « $p<0,05$ » или « $p>0,05$ ». Если статистические критерии имеют ограничения по их применению, указывают, как они проверялись и каковы результаты этих проверок. Для параметрических критериев описывается процедура проверки закона распределения и результаты этой проверки. Рекомендуется дать характеристику массива экспериментальных наблюдений (число наблюдений и число переменных) и определение всем статистическим терминам, пояснить сокращения и обозначения.

Результаты представляются в тексте, таблицах и иллюстрациях в логической последовательности. Недопустимо повторять в тексте содержание таблиц и рисунков. Если средние значения параметров по группам наблюдения представлены столбиковыми диаграммами, рекомендуется указывать 95 %-ный доверительный интервал для каждой средней. В таблице обязательно должно быть показано число наблюдений по каждому признаку, поскольку не у всех объектов исследования зачастую возможно измерение всех исследуемых признаков. Результаты, полученные при расчетах, рекомендуется округлять, средние величины – до десятичных значений, величину среднеквадратичного отклонения (STD) и ошибку средней (SEM) – до сотых значений.

Обсуждение. Выделяются, акцентируются новые и наиболее важные аспекты исследования, формулируются выводы, которые из них следуют. Обсуждаются области возможного применения полученных результатов и их ограничения. Сравниваются оригинальные результаты с другими исследованиями в этой же области. Важно проследить полученные результаты с целью и задачами исследования, необходимо избегать необоснованных заявлений и выводов, не полностью вытекающих из полученных результатов. В обсуждение могут быть включены обоснованные рекомендации и краткое заключение. При необходимости формулируются новые гипотезы, когда это оправдано, но четко обозначается, что это именно только гипотезы и предположения.

10. Таблиц должно быть не более 4. Таблицы даются отдельной страницей. При построении таблиц необходимо все пункты представлять отдельными строками. Таблицы должны располагаться в пределах рабочего поля. При переносе таблицы на другую страницу следует переносить и шапку таблицы. Таблицы должны содержать сжатые, необходимые данные. Каждая таблица печатается с номером, ее названием и пояснением, все цифры, итоги и проценты должны соответствовать приводимым в тексте. Название таблицы выравнивается по центру страницы, номер таблицы выравнивается по левому краю страницы. При необходимости предоставления данных в большем количестве таблиц и рисунков редакция

вправе размещать иллюстрации в виде электронных приложений на сайте журнала с указанием ссылок.

11. Каждый рисунок представляется отдельным файлом на электронном носителе и распечатывается на отдельной странице. Допускается использование рисунков в форматах JPEG, TIFF. Используемое в тексте сканированное изображение должно иметь разрешение не менее 300 точек на дюйм. Рисунки не должны повторять материалы таблиц. Каждый рисунок должен иметь подпись, содержащую номер рисунка. Рисунки должны быть пронумерованы последовательно, в соответствии с порядком, в котором они впервые упоминаются в тексте.

12. Место размещения иллюстративного материала указывается на полях текста статьи с указанием номера рисунка, таблицы.

13. При обработке материала используется система единиц СИ. Статья должна быть тщательно выверена: цитаты, химические формулы, таблицы, дозы визируются авторами на полях. В сноске к цитатам указывается источник (автор, название, издание, год, том, номер, страница). Сокращения допускаются только после того, как указано полное название. В заголовке работы и резюме необходимо указать оригинальное название препарата, в тексте можно использовать торговое название. Специальные термины следует приводить в русском переводе и использовать только общепринятые в научной литературе слова.

14. Список литературы / References

Авторы несут полную ответственность за точность данных, приведенных в пристатейном списке литературы. В списке литературы ссылки на неопубликованные или находящиеся в печати работы не допускаются.

Список литературы представляется на отдельной странице. В списке все работы перечисляются в порядке цитирования, а не в алфавитном порядке.

Количество цитируемых работ: в оригинальных статьях и лекциях допускается до 20, в обзорах – до 60 источников.

В тексте статьи ссылки на источники приводятся в квадратных скобках арабскими цифрами, например, [1, 3].

Ссылки на русскоязычные статьи, имеющие название на английском языке, приводятся также на английском языке, при этом в конце ссылки указывается [In Russ.].

Если статья не имеет английского названия, вся ссылка транслитерируется на сайте: <http://ru.translit.ru/?account=bgn>. в формате BGN.

Названия журналов на русском языке в списке литературы не сокращаются. Названия иностранных журналов могут сокращаться в соответствии с вариантом сокращения, принятым конкретным журналом.

Если цитируемая статья имеет DOI (digital object identifier, цифровой идентификатор объекта), его необходимо указать после описания статьи.

Для составления описаний в списке литературы используется стандарт на библиографическую ссылку NLM – National Library of Medicine (http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html).

Если количество авторов не превышает 6, в библиографическом описании указываются все авторы. Если количество авторов более 6, следует указать шесть первых авторов и добавить *и др.* или *et al.*

Примеры библиографических описаний

1. *Статья из русскоязычного журнала, имеющая англоязычное название*

Кухарчук А. Л. Стволовые клетки и регенеративно-пластическая медицина. Трансплантология. 2004; 7 (3): 76–90.

Kuharchyk A. L. Stem cells and regenerative-plastic medicine. Transplantologiya. 2004; 7 (3): 76–90. [In Russ.].

2. *Статья из русскоязычного журнала, не имеющая англоязычного названия*

Трапезникова М. Ф., Филипцев П. Я., Перлин Д. В., Кулачков С. М. Лечение структур мочеочника после трансплантации почки. Урология и нефрология. 1994; 3: 42–45.

Trapeznikova M. F., Filiptsev P. Ya., Perlin D. V., Kulachkov S. M. Lechenie striktur mochetchnika posle transplantatsii pochki. Urologia I nefrologia. 1994; 3: 42–45.

3. *Статья из англоязычного журнала*

Goldstein D. J., Oz M. C., Rose E. A. Implantable left ventricular assist devices. N. Engl. J. Med. 1998; 339: 1522–1533.

4. *Статья из журнала, имеющего DOI*

Kaplan B., Meier-Kriesche H-U. Death after graft loss: An important late study endpoint in kidney transplantation. American Journal of Transplantation. 2002; 2 (10): 970–974. DOI:10.1034/j.1600-6143.2002.21015.x.

5. *Англоязычная монография*

Murray P. R., Rosenthal K. S., Kobayashi G. S., Pfaller M. A. Medical microbiology. 4th ed. St. Louis: Mosby; 2002.

6. *Русскоязычная монография*

Ивашкин В. Т., Шептулин А. А. Методические рекомендации по обследованию и лечению больных с нарушениями двигательной функции желудка. М.; 2008.

Ivashkin V. T., Sheptulin A. A. Metodicheskie rekomendatsii po obsledovaniyu i lecheniyu bol'nykh s narusheniyami dvigatel'noy funktsii zheludka. Moscow; 2008.

7. *Диссертация (автореферат диссертации)*

Максимова Н. В. Клинико-экономический анализ консервативной тактики лечения пациентов с синдромом диабетической стопы в городе Москве. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2011.

Maksimova N. V. Kliniko-ekonomicheskiy analiz konservativnoy taktiki lecheniya patsientov s sindromom diabeticheskoy stopy v gorode Moskve [dissertation]. Moscow; 2011.

8. *Ресурс в сети Internet*

Cancer-Pain.org [Internet]. New York: Association of Cancer Online Resources, Inc.; c2000-01 [updated 2002 May 16; cited 2002 Jul 9]. Available from: <http://www.cancer-pain.org/>.

15. Статья должна быть написана грамотно, текст, таблицы и другие материалы тщательно выверены. Рукопись, оформленная не по требованиям, к рассмотрению не принимается и возвращается Автору(ам) на доработку.

16. Редакция оставляет за собой право на редактирование и сокращение текста, не меняющие научного смысла статьи.

17. В случае отклонения статьи Редакция высылает Автору(ам) соответствующее аргументированное и обоснованное уведомление.

Статьи следует направлять в Редакцию по адресу: 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6; Редакция научно-практического рецензируемого журнала «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний».

Технический редактор

Темерханова Ксения Флоридовна.

Тел/факс **8 (3842) 64-16-25.** E-mail: avtor@kemcardio.ru

Условие публикации статей в научно-практическом рецензируемом журнале «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний» – **бесплатно.**

УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

Приглашаем вас к сотрудничеству. Вы можете разместить информацию о деятельности вашей компании на страницах журнала в виде научной статьи, доклада или в форме рекламы. По вопросам размещения рекламы обращаться к **Темерхановой Ксении Флоридовне** по телефону (8-3842) 64-16-25 или e-mail: temekf@kemcardio.ru

Тарифы на размещение рекламных материалов

Площадь на полосе	Черно-белая печать, руб.	Полноцветная печать, руб.
1/1 165 × 260 мм (A4)	12 000	24 000
1/2	6 000	12 000
1/4	3 000	6 000
1/8	1 500	3 000
1/16	800	1 500
Текстовая реклама	120 руб. за 1 см ²	
Научная статья – 1 стр.	6 000	8 500

Скидки: 2 публикации – 5 %, 4 публикации – 10 %, 6 публикаций – 15 %.

Денежные средства перечислять на расчетный счет:

КООО «Кузбасское научное общество кардиологов»

ИНН 4205069956 КПП 420501001

р/с 40703810032350000033

Филиал ОАО «УРАЛСИБ» в г. Новосибирск

к/с 30101810400000000725

БИК 045004725

650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, дом 6

