

РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

РОССИЙСКОЕ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

В НОМЕРЕ:

Оценка исходов лечения пациентами со стабильной стенокардией после планового чрескожного коронарного вмешательства

Возможности однофотонной эмиссионной компьютерной томографии в диагностике обструктивных поражений коронарных артерий

Значение определения M1 и M2 поляризации моноцитов-макрофагов крови в оценке риска развития атеросклероза при сахарном диабете 2 типа по сравнению с ишемической болезнью сердца

Распределение элементного состава в биологических образцах почки у больных гипертонической болезнью

Электрокардиографический контроль сердечно-сосудистой системы у спортсменов в процессе подготовки к соревнованиям

Магнитно-резонансная томография сердца в дифференциальной диагностике острого коронарного синдрома у больных необструктивным коронарным атеросклерозом

В ФОКУСЕ:

Методы исследования в кардиологии

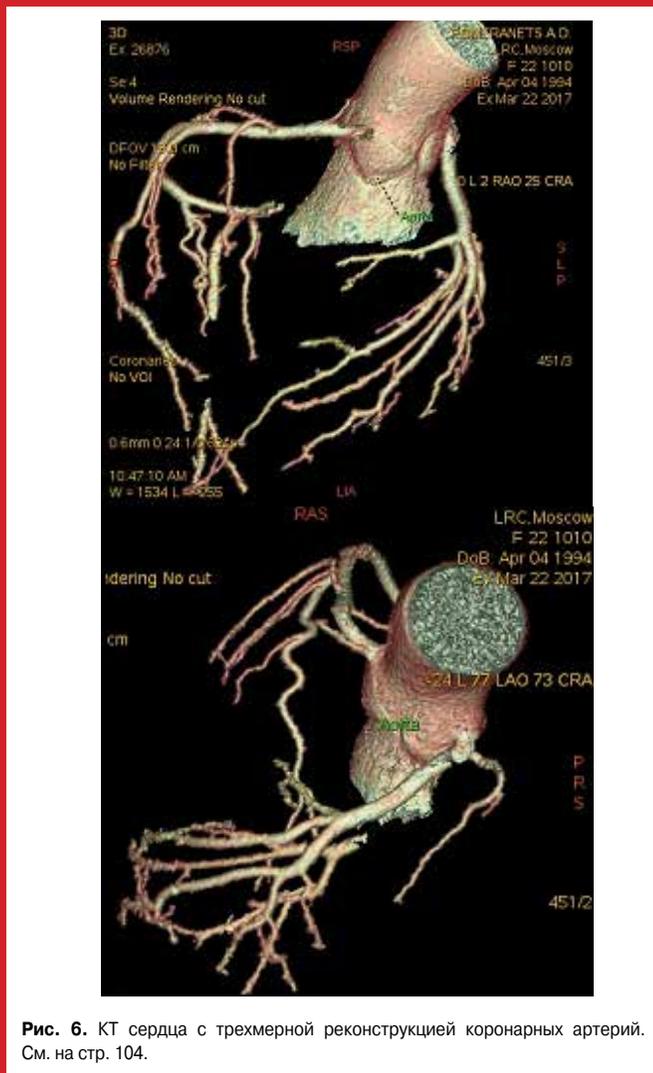
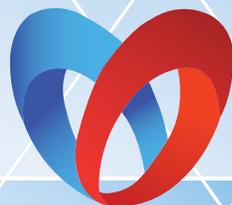


Рис. 6. КТ сердца с трехмерной реконструкцией коронарных артерий. См. на стр. 104.



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС КАРДИОЛОГОВ 2018

25–28 СЕНТЯБРЯ 2018 ГОДА | МОСКВА

ЦЕНТР МЕЖДУНАРОДНОЙ ТОРГОВЛИ
МОСКВА, КРАСНОПРЕСНЕНСКАЯ НАБ., Д. 12

www.scardio.ru





РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

Научно-практический рецензируемый медицинский журнал

Зарегистрирован Комитетом РФ по печати
06.04.1998 г. Регистрационный № 017388

Периодичность: 12 номеров в год
Установочный тираж — 7 000 экз.

Журнал включен в **Перечень ведущих научных
журналов и изданий ВАК**

Журнал включен в **Scopus, WoS, EBSCO**

Российский индекс научного цитирования:
SCIENCE INDEX (2016) 3,768
импакт-фактор (2016) 0,672

Полнотекстовые версии всех номеров размещены
на сайте Научной Электронной Библиотеки:
www.elibrary.ru

Архив номеров: www.rosocardio.ru, cardio.medi.ru/66.htm

Правила публикации авторских материалов:
www.rosocardio.ru/ru/information-for-authors-rjc.html

Прием статей в журнал:
www.russjcardiol.elpub.ru

Информация о подписке:
www.rosocardio.ru/ru/subscription.html

**Перепечатка статей возможна только
с письменного разрешения издательства**

**Ответственность за достоверность рекламных
публикаций несет рекламодатель**

Отдел рекламы Арина Барлова
Менеджер по работе с партнерами
Российского кардиологического общества
Тел.: 8 (812) 702-37-49 доб. 005379
e-mail: partners@scardio.ru

Отдел распространения Гусева А. Е.
тел.: +7 (499) 324-22-34,
e-mail: guseva.silicea@yandex.ru

Ответственный переводчик Таратухин Е. О.

Дизайн, верстка Андреева В. Ю.

Отпечатано: типография "OneBook",
ООО "Сам Полиграфист",
129090, Москва, Протопоповский пер., 6.
www.onebook.ru

© Российский кардиологический журнал

РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

№ 12 (152) 2017

издается с 1996 г.

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Алекян Б. Г. (Москва)
Атьков О. Ю. (Москва)
Беленков Ю. Н. (Москва)
Бойцов С. А. (Москва)
Васюк Ю. А. (Москва)
Воевода М. И. (Новосибирск)
Галаявич А. С. (Казань)
Карпов Р. С. (Томск)
Карпов Ю. А. (Москва)
Козилова Н. А. (Пермь)
Конради А. О. (Санкт-Петербург)
Крюков Н. Н. (Самара)

**ОТВЕТСТВЕННЫЙ РЕДАКТОР
НОМЕРА**

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

ШЕФ-РЕДАКТОР

ВЫПУСКАЮЩИЙ РЕДАКТОР

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Абдуллаев А. А. (Махачкала)
Арутюнов Г. П. (Москва)
Габинский Я. Л. (Екатеринбург)
Гафаров В. В. (Новосибирск)
Говорин А. В. (Чита)
Дземешкевич С. Л. (Москва)
Довгалевский П. Я. (Саратов)
Дупляков Д. В. (Самара)
Караськов А. М. (Новосибирск)
Колпаков Е. В. (Москва)
Концевая А. В. (Москва)
Лебедев Д. С. (Санкт-Петербург)

МЕЖДУНАРОДНЫЙ РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Карлен Адамян (Армения)
Стефан Анкер (Германия)
Салим Беркинбаев (Казахстан)
Владимир Габинский (США)
Рихард Чешка (Чешская республика)
Роберто Феррари (Италия)
Жан Шарль Фрушар (Франция)
Владимир Коваленко (Украина)
Равшанбек Курбанов (Узбекистан)

Адрес Редакции:

115478, Москва, а/я 509
e-mail: cardiojournal@yandex.ru

Шляхто Е. В. (Санкт-Петербург)

Лопатин Ю. М. (Волгоград)
Мареев В. Ю. (Москва)
Недошивин А. О. (Санкт-Петербург)
Оганов Р. Г. (Москва)
Ревизивили А. Ш. (Москва)
Скибицкий В. В. (Краснодар)
Таратухин Е. О. (Москва)
Чазова И. Е. (Москва)
Чумакова Г. А. (Барнаул)
Шальнова С. А. (Москва)
Якушин С. С. (Рязань)

Васюк Ю. А. (Москва)

Морозова Е. Ю.

Таратухин Е. О.

Родионова Ю. В.

Рыжова Е. В.

Либис Р. А. (Оренбург)
Недогода С. В. (Волгоград)
Недбайкин А. М. (Брянск)
Олейников В. Э. (Пенза)
Палеев Ф. Н. (Москва)
Покровский С. Н. (Москва)
Периуков И. В. (Воронеж)
Протасов К. В. (Иркутск)
Тюрин Т. В. (Ленинградская область)
Хлудеева Е. А. (Владивосток)
Шульман В. А. (Красноярск)
Щекотов В. В. (Пермь)

Стивен Ленц (США)

Жильбер Массад (Франция)

Маркку Ниеминен (Финляндия)

Питер Нильсон (Швеция)

Джанфранко Парати (Италия)

Михаил Поповичи (Молдова)

Адам Торбицки (Польша)

Ярле Вааге (Норвегия)

Маргус Вишимаа (Эстония)

Издательство:

ООО "Силицея-Полиграф"
e-mail: cardio.nauka@yandex.ru



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

Scientific peer-reviewed medical journal

Mass media registration certificate № 017388
dated 06.04.1998

Periodicity — 12 issues per year
Circulation — 7 000 copies

The Journal is in the List of the leading scientific journals and publications of the Supreme Examination Board (VAK)

The Journal is included in Scopus, WoS, EBSCO

**Russian Citation Index:
SCIENCE INDEX (2016) 3,768
Impact-factor (2016) 0,672**

Complete versions of all issues are published:
www.elibrary.ru

Instructions for authors:
www.rosocardio.ru/ru/information-for-authors-rjc.html

Submit a manuscript:
www.russjcardiol.elpub.ru

Subscription: www.rosocardio.ru/ru/subscription.html

For information on how to request permissions to reproduce articles/information from this journal, please contact with publisher

The mention of trade names, commercial products or organizations, and the inclusion of advertisements in the journal do not imply endorsement by editors, editorial board or publisher

Advertising department Arina Barlova
Tel.: 8 (812) 702-37-49 доб. 005379
e-mail: partners@scardio.ru

Distribution department Guseva Anna
tel.: +7 (499) 324-22-34,
e-mail: guseva.silicea@yandex.ru

Senior translator Taratukhin E. O.

Design, desktop publishing Andreeva V. Yu.

Printed: OneBook, Sam Poligraphist, Ltd.
129090, Moscow, Protopopovsky per., 6.
www.onebook.ru

© Russian Journal of Cardiology

RUSSIAN JOURNAL OF CARDIOLOGY

№ 12 (152) 2017

founded in 1996

EDITOR-IN-CHIEF

ASSOCIATE EDITORS

Alekyan B. G. (Moscow)
Ar'kov O. Yu. (Moscow)
Belenkov Yu. N. (Moscow)
Boytsov S. A. (Moscow)
Vasyuk Yu. A. (Moscow)
Vojevoda M. I. (Novosibirsk)
Galjavich A. S. (Kazan)
Karpov R. S. (Tomsk)
Karpov Yu. A. (Moscow)
Kozioleva N. A. (Perm)
Konradi A. O. (St-Petersburg)
Kryukov N. N. (Samara)

EXECUTIVE EDITOR OF THE ISSUE

SENIOR EDITOR

EXECUTIVE SECRETARY

MANAGING EDITORS

ADVISORY BOARD

Abdullajev A. A. (Makhachkala)
Arutyunov G. P. (Moscow)
Gabinskiy Ja. L. (Ekaterinburg)
Gafarov V. V. (Novosibirsk)
Govorin A. V. (Chita)
Dzemeshevich S. L. (Moscow)
Dovgalevskiy P. Ja. (Moscow)
Dupljakov D. V. (Samara)
Karaskov A. M. (Novosibirsk)
Kolpakov E. V. (Moscow)
Kontsevaya A. V. (Moscow)
Lebedev D. S. (St-Petersburg)

INTERNATIONAL ADVISORY BOARD

Karlen Adamjan (Armenia)
Stefan Anker (Germany)
Salim Berkinbajev (Kazakhstan)
Vladimir Gabinskiy (USA)
Richard Ceska (Czech Republic)
Roberto Ferrari (Italy)
Jean Charles Fruchart (France)
Vladimir Kovalenko (Ukraine)
Ravshanbek Kurbanov (Uzbekistan)

Editorial office:

115478, Moscow, a/ja 509
e-mail: cardiojournal@yandex.ru

Shlyakhto E. V. (St-Petersburg)

Lopatin Yu. M. (Volgograd)
Mareev V. Yu. (Moscow)
Nedoshivin A. O. (St-Petersburg)
Oganov R. G. (Moscow)
Revishvili A. Sh. (Moscow)
Skibitsky V. V. (Krasnodar)
Taratukhin E. O. (Moscow)
Chazova I. E. (Moscow)
Chumakova G. A. (Barnaul)
Shalnova S. A. (Moscow)
Jakushin S. S. (Ryazan)

Vasyuk Yu. A. (Moscow)

Morozova E. Yu.

Taratukhin E. O.

Rodionova Yu. V.

Ryzhova E. V.

Libis R. A. (Orenburg)
Nedogoda S. V. (Volgograd)
Nedbaikin A. M. (Brjansk)
Oleynikov V. E. (Penza)
Paleev F. N. (Moscow)
Pokrovskiy S. N. (Moscow)
Pershukov I. V. (Voronezh)
Protasov K. V. (Irkutsk)
Tyurina T. V. (Leningradskaya oblast)
Khludeeva E. A. (Vladivostok)
Shulman V. A. (Krasnoyarsk)
Schekotov V. V. (Perm)

Steven Lentz (USA)

Gilbert Massard (France)

Markku Nieminen (Finland)

Peter Nilsson (Sweden)

Gianfranco Parati (Italy)

Mihail Popovici (Moldova)

Adam Torbicki (Poland)

Jarle Vaage (Norway)

Margus Viigimaa (Estonia)

Publisher:

Silicea-Poligraf
e-mail: cardio.nauka@yandex.ru

ЗАЩИЩАЯ ТРУД ВРАЧА, СНИЖАЕТ РИСКИ ПАЦИЕНТОВ^{1,2}

Плавикс® – антиагрегант, который может применяться при различных подходах к лечению ОКС^{2,5}

Плавикс® – защита пациентов после инфаркта миокарда от повторных сердечно-сосудистых катастроф^{2,5}

Коплавикс® – двойная антиагрегантная терапия пациентов с ОКС в одной таблетке⁶

Плавикс® / Коплавикс®

1. Под защитой труда врача подразумевается снижение риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ОКС без подъёма сегмента ST после выполнения ЧКВ (Mehta SR et al. PCI-CURE study Lancet. 2001; 358: 527-533) и у пациентов с ОКС с подъёмом сегмента ST, получающих стандартную терапию и тромболитик (Sabatine MJ et al. N Engl J Med 2005; 352: 1179-89). 2. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Плавикс®. Регистрационный номер: П N 015542/01; дата обновления: 15.08.2017. 3. У взрослых пациентов с острым коронарным синдромом: без подъёма сегмента ST (нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда без зубца Q), включая пациентов, которым было проведено стентирование при чрескожном коронарном вмешательстве; с подъёмом сегмента ST (острый инфаркт миокарда) при медикаментозном лечении и возможности проведения тромболитика. 4. 2017 ESC Guidelines for the management of AMI-STEMI. Электронный ресурс: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv393>, дата доступа 20.09.2017. 5. 2015 ESC guidelines for the management of ACS in patients presenting without persistent ST-segment elevation. European Heart Journal. 2016; 37: 267-315. 6. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Коплавикс®. Регистрационный номер: ЛП-000163; дата обновления: 07.06.2017.

ПЛАВИКС®. МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ. Клопидогрел. **ДЕЙСТВУЮЩЕЕ ВЕЩЕСТВО.** Клопидогрела гидросульфат в форме II. Фармакотерапевтическая группа: антиагрегантное средство. Код АТХ: B01AC04. **ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА.** Таблетки, покрытые плёночной оболочкой. В 1 таблетке содержится: действующее вещество: клопидогрела гидросульфат в форме II – 97,875 мг (в пересчёте на клопидогрел – 75,0 мг) и вспомогательные вещества. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ.** Вторичная профилактика атеротромботических осложнений. У взрослых пациентов с инфарктом миокарда (с давностью от нескольких дней до 35 дней), ишемическим инсультом (с давностью от 7 дней до 6 месяцев) или с диагностированной окклюзионной болезнью периферических артерий; у взрослых пациентов с острым коронарным синдромом без подъёма сегмента ST (нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда без зубца Q), включая пациентов, которым было проведено стентирование при чрескожном коронарном вмешательстве (в комбинации с АСК); с подъёмом сегмента ST (острый инфаркт миокарда) при медикаментозном лечении и возможности проведения тромболитика (в комбинации с АСК). Предотвращение атеротромботических и тромбозомиметических осложнений, включая инсульт, при фибрилляции предсердий (мерцательной аритмии). У пациентов с фибрилляцией предсердий, которые имеют как минимум один фактор риска развития сосудистых осложнений, не могут принимать непрямые антикоагулянты и имеют низкий риск развития кровотечения (в комбинации с ацетилсалициловой кислотой). **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.** Повышенная чувствительность к клопидогрелу или любому из вспомогательных веществ препарата; тяжёлая печёночная недостаточность; острое кровотечение, например кровотечение из желудочно-кишечного тракта или внутричерепное кровоизлияние; редкая наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы и глюкозо-галактозная мальабсорбция; беременность и период грудного вскармливания; детский возраст до 18 лет. **БЕРЕМЕННОСТЬ.** Не рекомендуется приём клопидогрела во время беременности, за исключением тех случаев, когда, по мнению врача, его применение настоятельно необходимо. **ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ.** Лечащий врач, исходя из важности приёма препарата Плавикс® для матери, должен рекомендовать ей прекратить приём препарата или принимать препарат, но отказаться от грудного вскармливания. **РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ И СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ.** Клопидогрел следует принимать внутрь независимо от приёма пищи. Инфаркт миокарда, ишемический инсульт и диагностированная окклюзионная болезнь периферических артерий: препарат принимается по 75 мг 1 раз в сутки. Острый коронарный синдром без подъёма сегмента ST: лечение клопидогрелом должно быть начато с однократного приёма нагрузочной дозы, составляющей 300 мг, а затем продолжено приёмом дозы 75 мг 1 раз в сутки (в сочетании с ацетилсалициловой кислотой в дозах 75-325 мг в сутки). Острый коронарный синдром с подъёмом сегмента ST: клопидогрел следует принимать однократно в дозе 75 мг с первоначальным однократным приёмом нагрузочной дозы клопидогрела 300 мг в комбинации с ацетилсалициловой кислотой в сочетании с тромболитиками или без сочетания с тромболитиками. Фибрилляция предсердий: клопидогрел следует принимать 1 раз в сутки в дозе 75 мг в комбинации с клопидогрелом надо начинать и затем продолжать приём ацетилсалициловой кислоты (75-100 мг в сутки). У пациентов старше 75 лет лечение клопидогрелом должно начинаться без приёма его нагрузочной дозы. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ.** Кровотечения и кровоизлияния; нарушения со стороны крови; диспепсия, абдоминальные боли, диарея. Для ознакомления с побочными эффектами, возникающими нечасто, редко и очень редко, ознакомьтесь с официальной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата. **ФОРМА ВЫПУСКА.** Таблетки, покрытые плёночной оболочкой, 75 мг. По 10 или 14 таблеток в блистер из ПВХ/ПВДХ и фольги алюминиевой или ПА/Ал/ПВХ и фольги алюминиевой. По 2 блистера по 14 таблеток; по 10 блистеров по 10 таблеток вместе с инструкцией по применению в картонную пачку. **РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР.** П N 015542/01. Дата обновления: 15.08.2017. **С подробной информацией о препарате можно ознакомиться в официальной инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата.**

КОПЛАВИКС®. МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ. Ацетилсалициловая кислота + клопидогрел. **ДЕЙСТВУЮЩЕЕ ВЕЩЕСТВО.** Клопидогрела гидросульфат в форме II – 97,875 мг (в пересчёте на клопидогрел – 75 мг), ацетилсалициловая кислота – 100 мг. Фармакотерапевтическая группа: антиагрегантное средство. Код АТХ: B01AC30. **ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА.** Таблетки, покрытые плёночной оболочкой. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ.** Показан для применения у пациентов, которые уже получают одновременно клопидогрел и ацетилсалициловую кислоту. Вторичная профилактика атеротромботических осложнений у взрослых пациентов с острым коронарным синдромом без подъёма сегмента ST (нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда без зубца Q), включая пациентов, которым было проведено стентирование при чрескожном коронарном вмешательстве; с подъёмом сегмента ST (острый инфаркт миокарда) при медикаментозном лечении и возможности проведения тромболитика. Вторичная профилактика атеротромботических и тромбозомиметических осложнений у взрослых пациентов с фибрилляцией предсердий, которые имеют как минимум один фактор риска развития сосудистых осложнений, не могут принимать непрямые антикоагулянты и имеют низкий риск развития кровотечения. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.** Повышенная чувствительность к любому из вспомогательных веществ препарата; тяжёлая печёночная недостаточность; тяжёлая почечная недостаточность; острое кровотечение; бронхиальная астма, индуцируемая приёмом салицилатов и других нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП); синдром бронхальной астмы, ринита и рецидивирующего полипоза носа и околоносовых пазух; гиперчувствительность к НПВП; мастицитоз; редкие наследственные состояния: непереносимость галактозы; непереносимость лактозы вследствие дефицита лактазы; синдром мальабсорбции глюкозы-галактозы; беременность и период грудного вскармливания; детский возраст до 18 лет. **БЕРЕМЕННОСТЬ.** В качестве меры предосторожности препарат Коплавикс® не следует принимать в течение первых двух триместров беременности, за исключением случаев, когда клиническое состояние женщины требует лечения клопидогрелом в комбинации с АСК. В связи с наличием в составе препарата АСК он противопоказан в 3-м триместре беременности. **ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ.** Грудное вскармливание в случае лечения препаратом Коплавикс® следует прекратить. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.** Препарат Коплавикс® следует принимать 1 раз в сутки вне зависимости от приёма пищи. Острый коронарный синдром (ОКС): приём препарата Коплавикс® начинают после однократной нагрузочной дозы клопидогрела в комбинации с АСК в виде отдельных препаратов, а именно: клопидогрел в дозе 300 мг и АСК в дозах 75-325 мг в сутки, а при остром инфаркте миокарда с подъёмом сегмента ST – в сочетании с тромболитиками или без них. При остром инфаркте миокарда с подъёмом сегмента ST у пациентов старше 75 лет лечение клопидогрелом должно начинаться без приёма его нагрузочной дозы. Фибрилляция предсердий: препарат Коплавикс® следует принимать 1 раз в сутки после начала лечения клопидогрелом 75 мг и АСК 100 мг в виде отдельных препаратов. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ.** Кровотечения и кровоизлияния; желудочно-кишечные кровотечения; диспепсия, абдоминальные боли, диарея. Для ознакомления с побочными эффектами, возникающими нечасто, редко и очень редко, ознакомьтесь с официальной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата. **ФОРМА ВЫПУСКА.** По 7 таблеток в ПА/Ал/ПВХ/алюминиевый блистер. По 4 блистера вместе с инструкцией по применению в картонную пачку. По 10 таблеток в ПА/Ал/ПВХ/алюминиевый блистер. По 10 блистеров вместе с инструкцией по применению в картонную пачку. **РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР.** ЛП-000163. Дата обновления: 07.06.2017. **С подробной информацией о препарате можно ознакомиться в официальной инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата.**

SANOFI

Информация предназначена для специалистов здравоохранения.
Представительство АО «Санofi-авентис груп» (Франция), 125009, Москва, ул. Тверская, 22. Тел.: (495) 721-14-00, факс: (495) 721-14-11. www.sanofi.ru
SARU.CLO.17.11.2080

РЕКЛАМА

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

НОВОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

Обзор зарубежных новостей клинической медицины

6

Обращение к читателям

7

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Ратова Л. Г., Парижская Е. Н., Ковалева К. А., Звартан Н. Э., Ионов М. В., Семенов А. П., Федоренко А. А., Недошивин А. О., Немытых О. Д., Конради А. О.

8

Оценка исходов лечения пациентами со стабильной стенокардией после планового чрескожного коронарного вмешательства (пилотные результаты)

Сумин А. Н., Корок Е. В., Короткевич А. А., Качурина Е. Н., Коков А. Н., Барбараш О. Л.

14

Возможности однофотонной эмиссионной компьютерной томографии в диагностике обструктивных поражений коронарных артерий

Галстян К. О., Недосугова Л. В., Никифоров Н. Г., Колмычкова К. И., Кириченко Т. В., Собенин И. А.

21

Значение определения M1 и M2 поляризации моноцитов-макрофагов крови в оценке риска развития атеросклероза при сахарном диабете 2 типа по сравнению с ишемической болезнью сердца

Костенко В. А., Ситникова М. Ю., Скородумова Е. А., Скородумова Е. Г., Федоров А. Н.

26

Прогностическое значение коэффициента анизотропии эритроцитов у пациентов, госпитализированных по поводу острой декомпенсированной хронической сердечной недостаточности

Осипова О. А., Шепель Р. Н., Комисов А. А., Осипов П. Г., Плаксина К. Г., Малай Н. В.

31

Распределение элементного состава в биологических образцах почки у больных гипертонической болезнью

Гарганеева Н. П., Таминова И. Ф., Ворожцова И. Н.

36

Электрокардиографический контроль сердечно-сосудистой системы у спортсменов в процессе подготовки к соревнованиям

Крикунов П. В., Брыткова Я. В., Бернс С. А., Кожуховская О. Л., Стрюк Р. И.

41

Ранние эхокардиографические маркеры сердечно-сосудистого риска у женщин

Рябов В. В., Гомбоева С. Б., Шелковникова Т. А., Баев А. Е., Ребенкова М. С., Роговская Ю. В., Усов В. Ю.

47

Магнитно-резонансная томография сердца в дифференциальной диагностике острого коронарного синдрома у больных необструктивным коронарным атеросклерозом

Васильев А. П., Стрельцова Н. Н.

55

Аэробно-гемодинамические механизмы увеличения переносимости физических нагрузок у больных стенокардией под влиянием антиангинальных препаратов

Сазонова Ю. С., Андреев Д. А., Самойленко И. В., Сыркин А. Л., Серова М. В., Быкова А. А.

62

Выявление фибрилляции предсердий у пациентов с сердечными имплантируемыми электронными устройствами: распространённость и факторы риска

CLINICAL MEDICINE NEWS

Clinical medicine updates: a review of international news

Address to the readers

ORIGINAL ARTICLES

Ratova L. G., Parizhskaya E. N., Kovaleva K. A., Zvartau N. E., Ionov M. V., Semenov A. P., Fedorenko A. A., Nedoshivin A. O., Nemyatykh O. D., Konradi A. O.

Evaluation of the outcomes of stable angina management after selective percutaneous coronary intervention (pilot results)

Sumin A. N., Korok E. V., Korotkevich A. A., Kachurina E. N., Kokov A. N., Barbarash O. L.

Single photon emission computed tomography in diagnostics of obstructive lesion in coronary arteries

Galstyan K. O., Nedosugova L. V., Nikiforov N. G., Kolmychkova K. I., Kirichenko T. V., Sobenin I. A.

Significance of M1 and M2 polarization of monocytes-macrophages in the blood for atherosclerosis risk assessment in type 2 diabetes comparing with coronary heart disease

Kostenko V. A., Sitnikova M. Yu., Skorodumova E. A., Skorodumova E. G., Fedorov A. N.

Predictive value of erythrocyte anisotropy coefficient in patients hospitalized for acutely decompensated chronic heart failure

Osipova O. A., Shepel R. N., Komisov A. A., Osipov P. G., Plaksina K. G., Malay N. V.

Distribution of chemical elements in kidney specimens of patients with systemic hypertension

Garganeeva N. P., Taminova I. F., Vorozhtsova I. N.
Electrocardiographic control for cardiovascular system in sportsmen at precompetition training

Krikunov P. V., Brytkova Ya. V., Berns S. A., Kozhukhovskaya O. L., Stryuk R. I.

Early echocardiographic markers of cardiovascular risk in women

Ryabov V. V., Gomboeva S. B., Shelkovnikova T. A., Baev A. E., Rebenkova M. S., Rogovskaya Yu. V., Usov V. Yu.

Cardiac magnetic resonance imaging in differential diagnostics of acute coronary syndrome in patients with non-obstruction coronary atherosclerosis

Vasiliev A. P., Streltsova N. N.

Hemodynamic aerobic mechanisms of exercise tolerance increase in stable angina patients on antianginal treatment

Sazonova Yu. S., Andreev D. A., Samoylenko I. V., Syrkin A. L., Serova M. V., Bykova A. A.

Diagnostics of atrial fibrillation in patients with implantable cardiac electronic devices: prevalence and risk factors

<p>Наймушин М. А., Лебедев Д. С. Роботизированная катетерная абляция персистирующей фибрилляции предсердий (результаты рандомизированного исследования)</p>	<p>68 <i>Naymushin M. A., Lebedev D. S.</i> Robotic catheter ablation of persistent atrial fibrillation (randomized trial results)</p>
<p>Татарский Р. Б., Немцов С. В., Михайлов Е. Н., Лебедева В. К., Лебедев Д. С. Клинические и структурно-электрофизиологические предикторы рецидивирования постинфарктных желудочковых тахикардий после катетерной абляции</p>	<p>73 <i>Tatarsky R. B., Nemtsov S. V., Mikhaylov E. N., Lebedeva V. K., Lebedev D. S.</i> Clinical and electrophysiological predictors of recurrent postinfarction ventricular tachycardias after catheter ablation</p>
<p>Митрофанова Л. Б., Пацюк А. В., Коновалов П. В., Лебедев Д. С., Михайлов Е. Н. Половые различия в ремоделировании предсердий и их интрамуральной иннервации при структурных заболеваниях сердца</p>	<p>79 <i>Mitrofanova L. B., Patsyuk A. V., Konovalov P. V., Lebedev D. S., Mikhaylov E. N.</i> Gender differences of the atria remodelling and intramural innervation in structural diseases of the heart</p>
<p>КЛИНИКА И ФАРМАКОТЕРАПИЯ</p>	<p>CLINIC AND PHARMACOTHERAPY</p>
<p>Скибицкий В. В., Фендрикова А. В. Современные возможности антигипертензивной терапии: место азилсартана медоксомила</p>	<p>84 <i>Skibitsky V. V., Fendrikova A. V.</i> Modern opportunities for antihypertension therapy: the place of azilsartan medoxomil</p>
<p>Гиляревский С. Р., Голшмид М. В., Кузьмина И. М. Подходы к выбору антигипертензивного препарата при использовании более низких целевых уровней артериального давления</p>	<p>90 <i>Gilyarevsky S. R., Golshmid M. V., Kuzmina I. M.</i> Approaches to selection of antihypertension drug within applied lower target blood pressure levels</p>
<p>Баутин А. Е., Яковлев А. С., Заяшников С. В., Ташханов Д. М., Маричев А. О., Федотов П. А., Борцова М. А., Сазонова Ю. В., Сухова И. В., Титова И. Э., Симоненко М. А., Ситникова М. Ю., Новиков В. К., Моисеева О. М. Сравнение гемодинамических эффектов ингаляционного илопроста и оксида азота при назначении пациентам с выраженной систолической дисфункцией левого желудочка</p>	<p>97 <i>Bautin A. E., Yakovlev A. S., Zayashnikov S. V., Tashkhanov D. M., Marichev A. O., Fedotov P. A., Bortsova M. A., Sazonova Yu. V., Sukhova I. V., Titova I. E., Simonenko M. A., Sitnikova M. Yu., Novikov V. K., Moiseeva O. M.</i> Comparison of hemodynamic effects of inhalatory iloprost and nitric oxide in patients with severe left ventricle dysfunction</p>
<p>Крылова Н. С., Ковалевская Е. А., Потешкина Н. Г., Мершина Е. А., Синицын В. Е., Соничева Н. А., Monserrat L. Пульсурежающая терапия в лечении гипертрофической кардиомиопатии (два клинических случая)</p>	<p>104 <i>Krylova N. S., Kovalevskaya E. A., Poteshkina N. G., Mershina E. A., Sinitsyn V. E., Sonicheva N. A., Monserrat L.</i> Pulse reduction in management of hypertrophic cardiomyopathy (two clinical cases)</p>
<p>Данилогорская Ю. А., Железных Е. А., Привалова Е. В., Щендрыгина А. А., Беленков Ю. Н., Ильгисонис И. С., Тишман М. И. Влияние фиксированной комбинации престанс (периндоприл А и амлодипин) на морфофункциональные показатели состояния артериального русла у больных гипертонической болезнью</p>	<p>113 <i>Danilogorskaya Yu. A., Zheleznykh E. A., Privalova E. V., Shchendrygina A. A., Belenkov Yu. N., Ilgisonis I. S., Tishman M. I.</i> Influence of the combination drug prestans (perindopril A, amlodipine) on morpho-functional parameters of arterial bed in essential hypertension</p>
<p>ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ</p>	<p>LITERATURE REVIEW</p>
<p>Крикунов П. В., Васюк Ю. А., Крикунова О. В. Прогностическая значимость эхокардиографии после острого инфаркта миокарда. Часть 1</p>	<p>120 <i>Krikunov P. V., Vasyuk Yu. A., Krikunova O. V.</i> Predictive value of echocardiography in post myocardial infarction setting. Part 1</p>
<p>ИНФОРМАЦИЯ</p>	<p>INFORMATION</p>
<p>Перечень материалов, опубликованных в Российском кардиологическом журнале в 2017 году</p>	<p>132 Russian Journal of Cardiology: contents for 2017</p>

С 2016г статьи в журнал принимаются через редакционную платформу: www.russjcardiol.elpub.ru

НОВЫЕ ПРАВИЛА ПУБЛИКАЦИИ АВТОРСКИХ МАТЕРИАЛОВ (2017):
<http://russjcardiol.elpub.ru/jour/about/submissions#authorGuidelines>

ОБЗОР ЗАРУБЕЖНЫХ НОВОСТЕЙ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

Продолжаются исследования роли липопротеидов в патогенезе ишемической болезни сердца (ИБС). Jensen, et al. (2017) в четырёх исследованиях с суммарным числом участников 10 тыс. измеряли уровень белка apoC-III липопротеидов высокой плотности (ЛВП) у 5627 участников, с наблюдением их в период с 2000 по 2013гг. Данный белок имелся на 6-8% белков apoA-I, указывая на разновидность этого аполипопротеидного компонента ЛВП. В анализе две эти разновидности указывают на противоположную ассоциацию с риском ИБС. Содержащие apoC-III ЛВП были ассоциированы с риском ИБС положительно (относительный риск =1,09), тогда как при отсутствии данного белка в ЛВП относительный риск был 0,76. Авторы отмечают, что не все ЛВП имеют протективный эффект относительно ИБС: некоторые, в частности, содержащие apoC-III, по-видимому, ей способствуют.

(По данным: *Circulation*, 2017)

Авторы Charman, et al. (2017) изучали долгосрочный прогноз при инфаркте миокарда (ИМ) 2 типа. Было включено 2122 пациента с уровнем тропонина I $\geq 0,05$ мкг/л. Сравнение проводилось с группами пациентов, диагноз которых звучал как ИМ 1 типа или “повреждение миокарда”. В пятилетнем наблюдении риск летальности от всех причин был ниже в группе ИМ 1 типа сравнительно с другими двумя. Большая часть летальности в группе ИМ 2 типа и “повреждения миокарда” была обусловлена не связанными с сердечно-сосудистой системой причинами. По MACE группы были сопоставимы. В группах “повреждения” и ИМ 2 типа предиктором MACE было наличие ИБС. Авторы заключают, что проблема ИМ 2 типа требует больше внимания ввиду особенностей его этиопатогенеза.

(По данным: *Circulation*, 2017)

Авторы из США (Hensch, et al., 2017) сообщают о разработке антитромбоцитарного препарата — антител к рецептору АДФ P₂Y₁₂. В лабораторных исследованиях он показал эффективное ингибирование АДФ-индуцированной агрегации, а также при индукции агонистом тромбоксановых рецепторов. В исследовании *in vivo* он показал профиль сходный с пероральными антагонистами АДФ с повышением времени кровотечения и тромбопротективным действием. Авторы предполагают данную молекулу в качестве парентерального антитромбоцитарного средства.

(По данным: *Biochem Biophys Res Commun*, 2017)

Авторы из Бостона, США (Brooks, et al., 2017) приводят данные программы общественного здоровья по снижению потребления поваренной соли. Оценка проводилась в 2013-2015гг в ряде больниц

и кафе города, всего в 171 точке. Обнаружено, что на фоне внедрения программы количество готовых и упакованных для потребления продуктов питания с содержанием натрия более 200 мг снизилось с 29% в начале до 21,5% в конце исследования. При этом снижение, в основном, было обеспечено учреждениями, работающими под эгидой Христианской ассоциации молодёжи (YMCA) — на 58%. В остальных организациях существенного снижения не было.

(По данным: *Am J Public Health*, 2017)

Приводятся очередные данные Фремингемского исследования. Burke, et al. (2017) рассмотрели связь курения и сердечно-сосудистой патологии в период с 1971 по 2006гг у 5 тыс. участников. Показано, что на каждые 12 лет курения приходится двукратное повышение риска кардиологических заболеваний у мужчин и полуторахкратное — у женщин. Авторы отмечают, что серьёзное улучшение профилактики и лечения сопутствующих состояний (например, дислипидемии) за эти годы не влияли существенно на риск курения.

(По данным: *Am J Cardiol*, 2017)

Фермент пропротеин конвертаза субтилизин/кексин 9 (PCSK9) влияет на исходы сердечной недостаточности. Bayes-Genis, et al. (2017) в исследовании BIOSTAT-CHF изучали данный фермент как один из предикторов риска и биомаркеры против прогрессирования атеросклероза. Было включено 2174 пациента, которым измеряли уровень PCSK9 и рецептора липопротеидов низкой плотности (LDLR). Показана положительная линейная связь уровня PCSK9 и летальности, а также составной конечной точки. Анализ по LDLR, напротив, выявил негативную связь. Шкала риска, в которую были включены оба показателя, более точно прогнозировала риск исходов сердечной недостаточности.

(По данным: *J Am Coll Cardiol*, 2017)

Канадские авторы обращают внимание на эпигенетические аспекты развития гипертензии с учётом полногеномных ассоциаций (“genome wide association studies”, GWAS). Они проанализировали 33 GWAS-однонуклеотидных полиморфизма (ОНП) у 1525 участников исследования FAMILY (515 детей, 406 матерей и 237 отцов). Было создано две шкалы: по систолическому (29 ОНП) и по диастолическому (24 ОНП). Показан ряд связей между родительскими генами и АД у детей. Также отмечается, что гены, показывающие свою роль у взрослых, мало влияют на АД в первые пять лет жизни. Вероятно, существуют эпигенетические механизмы передачи риска гипертензии.

(По данным: *PLoS One*, 2017)

Уважаемые коллеги!

Данный, завершающий в 2017 году, номер нашего журнала, наряду с обзором зарубежных новостей клинической медицины, уже традиционно посвящен наиболее актуальным вопросам новых клинко-функциональных и лабораторных технологий в кардиологии и некоторых смежных с ней дисциплинах, в том числе в ценностной медицине (value-based medicine), как дополняющей и отчасти заменяющей доказательную медицину. Ценностно-ориентированному подходу к оценке исходов лечения ИБС после планового ЧКВ, предусматривающего вовлечение пациента в принятие решения о выборе метода лечения и его оценке, оптимизирующему затраты и повышающему его качество, посвящена передовая статья данного номера.

В другой оригинальной статье, ссылающейся на обширные регистровые исследования, поставлена под вопрос роль неинвазивных тестов в идентификации больных с обструктивными поражениями коронарных артерий перед предполагаемой инвазивной КАГ и критически переосмыслены подходы к использованию неинвазивных тестов, используемых для выявления пациентов с предполагаемым обструктивным поражением коронарного русла, а также продемонстрированы возможности однофотонной эмиссионной компьютерной томографии в выявлении этих поражений.

Не менее интересны результаты опубликованного в этом номере крупного нерандомизированного, открытого контролируемого исследования, продемонстрировавшего возможности МРТ сердца в дифференциальной диагностике ОКС у больных необструктивным коронарным атеросклерозом.

Весьма актуальными представляются результаты оригинальных статей, посвященных определению фенотипов провоспалительной и противовоспалительной активации моноцитов крови у больных сахарным диабетом 2 типа и прогностическому значению коэффициента анизотропии эритроцитов в качестве предикторов неблагоприятного прогноза при острой декомпенсации ХСН, а также изучению количественного макро- и микроэлементного состава ткани почки, полученной методом прижизненной нефробиопсии у больных АГ.

Несомненный интерес у читателей вызовут и результаты исследования сердечно-сосудистого риска у женщин первой степени родства, выявившего

у них ряд клинко-эхокардиографических маркеров неблагоприятного прогноза, а также результаты исследования, посвященного половым различиям в ремоделировании предсердий и их интрамуральной иннервации при структурных заболеваниях сердца.

Аритмологов безусловно заинтересуют результаты рандомизированного исследования, посвященного сравнению эффективности и безопасности роботизированной катетерной и мануальной катетерной аблации в лечении пациентов с персистирующей фибрилляцией предсердий, в котором показано, что использование роботизированной аблации позволяет снизить лучевую нагрузку на оператора в 2,5 раза, а на пациента — на 30%. Весьма важными для специалистов этого направления также могут оказаться установленные и представленные на страницах этого номера клинические и электрофизиологические предикторы рецидивирования желудочковых тахикардий после катетерной гомогенизации постинфарктных рубцовых полей.

Традиционно редакционная коллегия журнала значительное внимание уделяет новым веяниям в вопросах фармакотерапии основных сердечно-сосудистых заболеваний. Об этом свидетельствуют представленные в этом номере научные статьи, в которых проводится оценка эффективности и безопасности новых фиксированных комбинаций антигипертензивных средств и, что особенно важно, обсуждаются принципиально новые тенденции к изменению порогового и целевого уровня АД, а также особенности антигипертензивной терапии, которые обусловлены этими тенденциями. Обсуждается важная проблема увеличения риска развития острого повреждения почек при достижении более низких уровней АД и возможное подходы к ее решению. А завершает серию научных публикаций данного номера весьма информативный обзор литературы, посвященный возможностям традиционных и новых эхокардиографических технологий в оценке ближайшего и отдаленного прогноза после острого инфаркта миокарда.



Засуженный врач РФ, д.м.н., профессор
Васюк Юрий Александрович

ОЦЕНКА ИСХОДОВ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТАМИ СО СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ ПОСЛЕ ПЛАНОВОГО ЧРЕСКОЖНОГО КОРОНАРНОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА (ПИЛОТНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ)

Ратова Л. Г.¹, Парижская Е. Н.^{1,1,3}, Ковалева К. А.², Звартау Н. Э.^{1,3}, Ионов М. В.¹, Семенов А. П.¹, Федоренко А. А.¹, Недошивин А. О.¹, Немятых О. Д.², Конради А. О.

Цель. Оценить возможность электронного сбора данных о пациентах со стабильной стенокардией после планового чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) (ангиопластики со стентированием коронарных артерий) в ФГБУ "НМИЦ им. В. А. Алмазова" МЗ РФ. Провести изучение качества жизни и удовлетворенности пациентов результатами ЧКВ в условиях реальной клинической практики.

Материал и методы. Разработан опросник, включающий валидизированные русскоязычные версии анкет Seattle Angina Questionnaire (SAQ) и EQ-5D-5L. Опросники заполняются пациентами при поступлении на плановое ЧКВ, перед выпиской из стационара, через 1 неделю, 1, 6 и 12 месяцев после выписки из стационара. После выписки опросники высылаются пациентам по электронной почте или осуществляется сбор информации по телефону. Исследование выполняется за счет гранта Российского научного фонда (проект № 17-15-01177).

Результаты. С 01.01 по 30.04.2017г выполнено ЧКВ у 558 пациентов (70,7% мужчины) в возрасте 64,9±9,6 лет. Подписали Информированное согласие на участие в исследовании 59% пациентов, из них менее 1% используют электронную почту. По данным EQ-5D-5L баллы составили: исходно 64,4±19,6, перед выпиской 67,0±19,4, через 1 неделю 67,7±17,6 и через 1 месяц 63,3±19,2. По данным SAQ через 1 месяц пациенты отметили повышение физической активности, стабильности стенокардии, качества жизни и уменьшение тяжести стенокардии. Через 1 неделю и 1 месяц не удовлетворены результатами операции были 19% и 13% пациентов, 68% и 69% отмечали высокую удовлетворенность результатами ЧКВ. Результаты ЧКВ соответствовали ожиданиям у 78% и 79% пациентов, соответственно.

Заключение. При сборе информации от пациентов частота ответа на сообщения по электронной почте крайне низка, что требует длительного сбора информации по телефону. Необходима разработка методов электронного сбора информации (сообщения, мобильные приложения) для упрощения сбора данных и организации обратной связи между пациентами и врачами. Результаты обработки анкет показали несоответствие данных разных опросников друг другу, что требует разработки единого специфического опросника с его последующей валидизацией.

Ключевые слова: ценностная медицина, value-based medicine, оцениваемые пациентами исходы, patient-reported outcomes, плановое чрескожное коронарное вмешательство

¹ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург; ²ФГБОУ ВО Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия Минздрава России, Санкт-Петербург; ³ФГАОУ ВО Санкт-Петербургский национальный исследовательский университет информационных технологий, механики и оптики, Санкт-Петербург, Россия.

Ратова Л. Г.* — к.м.н., с.н.с. научно-исследовательской лаборатории организации медицинской помощи, Парижская Е. Н. — с.н.с. научно-исследовательской лаборатории организации медицинской помощи, Ковалева К. А. — аспирант кафедры управления и экономики фармации, Звартау Н. Э. — к.м.н., с.н.с. научно-исследовательского отдела артериальной гипертензии, Ионов М. В. — м.н.с. научно-исследовательского отдела артериальной гипертензии, Семенов А. П. — зав. кардиологическим отделением № 7, Федоренко А. А. — м.н.с. научно-исследовательской лаборатории фармэкономии и экономики здравоохранения, Недошивин А. О. — д.м.н., профессор, ученый секретарь, Немятых О. Д. — д.ф.н., профессор кафедры управления и экономики фармации, Конради А. О. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, заместитель генерального директора по научной работе, руководитель научно-исследовательского отдела артериальной гипертензии.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
Lratova@mail.ru

EBM — evidence-based medicine, VBM — value-based medicine, PRO — patient reported outcomes, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ИБС — ишемическая болезнь сердца, SAQ — Seattle Angina Questionnaire, Euroqol — EQ-5D-5L.

Рукопись получена 21.09.2017
Рецензия получена 22.09.2017
Принята к публикации 25.09.2017

Российский кардиологический журнал 2017, 12 (152): 8–13
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-12-8-13>

EVALUATION OF THE OUTCOMES OF STABLE ANGINA MANAGEMENT AFTER SELECTIVE PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTION (PILOT RESULTS)

Ratova L. G.¹, Parizhskaya E. N.^{1,1,3}, Kovaleva K. A.², Zvartau N. E.^{1,3}, Ionov M. V.¹, Semenov A. P.¹, Fedorenko A. A.¹, Nedoshivin A. O.¹, Nemyatykh O. D.², Konradi A. O.

Aim. To evaluate the possibility for electronic data collection about the patients with stable angina after selective percutaneous coronary intervention (PCI) (angioplastics with coronary arteries stenting) in FSBI Almazov Center. To perform the study of life quality and patients satisfaction by PCI results in real clinical setting.

Material and methods. The questionnaire developed, that includes valid Russian language versions of Seattle Angina Questionnaire (SAQ) and EQ-5D-5L. The questionnaires are filled by patients at admission for selective PCI, at discharge, in 1 week, 1, 6 and 12 months post discharge. After the discharge from hospital the questionnaires are mailed via e-mail or the data is collected by phone calls. Study is funded by Russian Science Foundation (project ID 17-15-01177).

Results. From 01.01 to 30.04.2017 the PCI was done in 558 patients (70,7% males) at the age 64,9±9,6 y.o. Informed consent was signed by 59%, of those less than 1% use e-mail. By EQ-5D-5L the points were: baseline 64,4±19,6, at discharge

67,0±19,4, in 1 week 67,7±17,6 and 1 month 63,3±19,2. By SAQ, in 1 month the patients noted increased physical activity, stability of angina, better life quality and decrease of angina severity. In 1 week and 1 month the unsatisfied by their treatment were 19% and 13% of patients, 68% and 69% noted high satisfaction by PCI results. The results of PCI matched the expectations in 78% and 79% patients, respectively.

Conclusion. At the information gathering, the response by e-mail is very low, that makes it necessary to collect data by phone. It is demanded to develop the methods for electronic data gathering (messages, mobile apps) for easier data collection and for feedback. The results of questionnaires processing showed non-matched data for different questionnaires to each other, that makes it to develop unified specific questionnaire with its further validation.

Russ J Cardiol 2017, 12 (152): 8–13
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-12-8-13>

Key words: value-based medicine, outcomes, patient-reported outcomes, selective percutaneous coronary intervention.

¹Federal Almazov North-West Medical Research Centre of the Ministry of Health, Saint-Petersburg; ²Saint-Petersburg State Chemical and Pharmaceutical Academy

Система здравоохранения является сложным сочетанием множества участников — федеральных и местных органов власти, фонда обязательного медицинского страхования, которые разделяют обязанности по финансированию и предоставлению медицинских услуг населению. Принятие решения о включении медикаментов в список Жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов и их последующей закупке или об одобрении финансирования тех или иных методов лечения основано на данных доказательной медицины (evidence-based medicine — ЕВМ). Однако в настоящее время рост среднего возраста населения и увеличение числа лиц пожилого возраста в популяции приводит к большей потребности в медицинских услугах из-за повышения частоты встречаемости хронических заболеваний у стареющего населения, что создает условия значимой ограниченности ресурсов. Для преодоления бремени роста расходов и повышения качества лечения необходима реформа здравоохранения. Во многих странах подобная реформа здравоохранения идет по пути замены ЕВМ на VBM (value-based medicine или ценностной медицины). Ценностное здравоохранение (VBM) сочетает в себе использование надежных клинических данных, полученных с помощью ЕВМ, с анализом затрат и результатов лечения в реальной клинической практике с ориентацией на оценку результатов лечения пациентами. Этот подход позволяет оценить затраты с учетом качества лечения и результатов лечения в реальной клинической практике, а не объем посещений пациентов врача, выполненных процедур и операций. Этот подход направлен на поощрение использования медицинских услуг, приносящих пациенту максимальную пользу и более эффективное управление роста расходов на здравоохранение [1, 2]. Таким образом, VBM является ценностным дополнением ЕВМ и они не противопоставляются друг другу.

“Ценность” в VBM — это более широкое понятие, чем цена или стоимость, и она подразумевает определенный философский, этический оттенок, прежде всего в виде значимости и важности для самого пациента. В этом смысле ценностная медицина и медицина, ориентированная на исход заболевания, имеют одинаковую цель — удовлетворение потребностей пациента, достижение положительного для него исхода заболевания. Что может быть ценным для пациента и как ценности влияют на принятие решений в медицине? Ценности для пациентов в меди-

of the Ministry of Health; ³Saint-Petersburg National Research University of Information Technologies, Mechanics and Optics (ITMO), Saint-Petersburg, Russia.

цине это “уникальные предпочтения, проблемы и ожидания, которые каждый пациент приносит на встречу с врачом и которые должны быть интегрированы в клинические решения” [3]. Решения в медицине все чаще принимаются на фоне сложных и часто противоречивых с точки зрения врача и пациента ценностей, которые могут находиться как в согласии, так и в противоречии с данными доказательной медицины. При этом результаты лечения пациентов не всегда находятся в прямой зависимости от применения тех или иных сложных и дорогостоящих медицинских технологий. Поэтому оценка исходов лечения пациентами становится всё более важной, как при принятии решений о внедрении новых видов лечения в реальную клиническую практику, так и выборе наиболее эффективных и наименее затратных методов лечения среди уже используемых. Принципы VBM ориентированы на исход заболевания, оцениваемый самим пациентом, и предполагают использование экономических мер, мотивирующих медицинские организации к достижению необходимых пациенту результатов лечения, в том числе “функциональное улучшение и способность жить нормальной и продуктивной жизнью” [4]. В этом случае оплата за оказанную медицинскую помощь производится в зависимости от достигнутого результата лечения, а не за количество посещений пациентом клиники, числа выполненных диагностических, лечебных процедур, операций, как это происходит в настоящее время. Существующая сейчас система здравоохранения предполагает оплату каждому медицинскому учреждению числа посещений, анализов, процедур, операций, что гарантированно стимулирует как медицинские организации, так и врачей к увеличению числа оказанных медицинских услуг, к оказанию более дорогих и не всегда действительно необходимых пациенту услуг, которые могут не привести к необходимому пациенту положительному результату. По мнению английских разработчиков системы VBM [5, 6], оплату необходимо производить по результатам достижения положительного исхода заболевания с точки зрения пациента, а контракт на оплату должен заключаться не с одной медицинской организацией, а с группой организаций, обеспечивающих этот исход определенному сегменту населения. Это должно уменьшить ежегодно нарастающие затраты государства на здравоохранение, поскольку у медицинских организаций больше не будет экономического стимула к увеличению

числа услуг и их удорожанию, а положительный исход заболевания им будет выгодно достигать с минимальными затратами на лечение. Такой подход может уменьшить затраты на здравоохранение на 10% и более за счет устранения использования ненужных лечебно-диагностических процедур, повышения эффективности лечения, вытеснения малоэффективных и дорогостоящих технологий, а также широкого применения первичной и вторичной профилактики [7]. Во многих странах уже произошёл существенный сдвиг в сторону акцента на вовлечение пациента в принятие решения о лечении и оценке применяемых методов лечения. В 2006г FDA впервые представила руководство по оценке результатов лечения пациентами (Patient reported outcomes — PRO) [8, 9].

Ценностно-ориентированный подход к лечению пациента активно внедряется в лидирующих мировых державах и позиционируется как основа для распределения бюджета здравоохранения. Однако это только начало пути и требуются научные исследования по поиску оптимальных и успешных моделей внедрения и наиболее правильных показателей и метрик. Чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) является наиболее часто используемым методом реваскуляризации у пациентов со стабильной стенокардией. Несмотря на высокую частоту выполнения ЧКВ, улучшение симптомов и повышение качества жизни, а это основные преимущества выполнения ЧКВ у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС) на оптимальной медикаментозной терапии, редко оцениваются воспроизводимым образом в повседневной клинической практике. Оценка результатов лечения, полученная от пациентов после ЧКВ, имеет решающее значение для выявления предикторов положительного ответа на выполнение ЧКВ у пациентов со стабильной стенокардией, и поможет повысить эффективность лечения этой группы пациентов.

Проведение обсервационного исследования по ценностно-ориентированному подходу к оценке исходов лечения ИБС после планового ЧКВ пациентами со стабильной стенокардией было одобрено этическим комитетом ФГБУ “НМИЦ им. В. А. Алмазова” Минздрава РФ.

Цель исследования: оценить возможность электронного сбора данных о пациентах со стабильной стенокардией после планового ЧКВ (ангиопластики со стентированием коронарных артерий) в ФГБУ “НМИЦ им. В. А. Алмазова” МЗ РФ. Провести изучение качества жизни и удовлетворенности пациентов результатами ЧКВ в условиях реальной клинической практики.

Материал и методы

Обсервационное исследование по оценке исходов лечения пациентами со стабильной стенокардией

после планового ЧКВ является проспективной наблюдательной программой, выполняемой в ФГБУ “НМИЦ им. В. А. Алмазова” Минздрава РФ. Программа наблюдения начиналась с момента поступления пациентов в стационар ФГБУ “НМИЦ им. В. А. Алмазова” Минздрава РФ для выполнения планового ЧКВ — ангиопластики со стентированием коронарных артерий по направлению лечащего врача пациента. Всем поступившим пациентам предлагалось ознакомиться с Информацией для пациента и подписать Информированное согласие в двух экземплярах, одна копия которого передавалась пациенту. После получения Информированного согласия пациент заполнял опросный лист без участия врача и третьих лиц. У пациента собирались персональные и медицинские данные: дата рождения, пол, рост, вес, данные истории болезни и получаемое медикаментозное лечение; результаты диагностических тестов (анализы крови, результаты назначенных врачом методов обследования) до поступления в стационар и во время пребывания в стационаре. Проведение дополнительных методов обследования или использования медикаментозных и немедикаментозных методов лечения не предусматривалось. После выполнения ангиопластики со стентированием коронарных артерий пациенты выписывались из стационара в сроки и с рекомендациями, определяемыми лечащим врачом. Перед выпиской из стационара пациенты заполняли вторую анкету. После выписки анкеты высылаются пациентам по электронной почте (если пациент ее указал) или осуществляется сбор информации по телефону. При контакте с пациентами после выписки из стационара не предлагается выполнение дополнительных методов обследования и/или коррекция проводимой медикаментозной терапии. Анкеты заполняются пациентами при поступлении на плановое ЧКВ, перед выпиской из стационара, через 1 неделю, 1, 6 и 12 месяцев после выписки из стационара. В анкету входят вопросы, касающиеся оценки состояния своего здоровья пациентами, удовлетворенности результатами выполненного планового ЧКВ, валидизированные русскоязычные версии анкет Seattle Angina Questionnaire (SAQ) и Euroqol (EQ-5D-5L). Для общей самооценки состояния здоровья пациенты отвечали на два вопроса — “Как Вы оцениваете в настоящее время состояние Вашего здоровья в целом?” и “Как Вы оцениваете в настоящее время состояние Вашего здоровья по сравнению с другими людьми Вашего возраста?” Предлагаемые варианты ответа на первый вопрос: отличное, очень хорошее, хорошее, удовлетворительное, плохое; на второй вопрос: лучше, такое же, хуже. Помимо этого, при каждом контакте с пациентами собирается информация о получаемом медикаментозном лечении, дозах и кратности приема препаратов.

Таблица 1

Состояние здоровья по самооценке пациентов

	Исходно	Перед выпиской	1 неделя	1 месяц
Как Вы оцениваете в настоящее время состояние Вашего здоровья в целом?				
Отличное, %	-	3	5	7
Очень хорошее, %	2	8	8	4
Хорошее, %	19	35	49	31
Удовлетворительное, %	66	49	35	50
Плохое, %	13	5	3	8
Как Вы оцениваете в настоящее время состояние Вашего здоровья по сравнению с другими людьми Вашего возраста?				
Лучше, %	22	28	43	25
Такое же, %	52	48	39	40
Хуже, %	26	23	18	35

Таблица 2

Динамика показателей шкал опросника EQ-5D-5L при тестировании исходно, перед выпиской и через 1 месяц после выписки из стационара после ЧКВ

Шкалы опросника EQ-5D-5L	Степень выраженности нарушений								
	Исходно			Перед выпиской			Через 1 месяц после ЧКВ		
	1	2	3	1	2	3	1	2	3
Подвижность, %	20,5	67,0	12,5	31,0	60,5	8,5	40,6*	49,0	10,4
Уход за собой, %	59,8	39,3	0,9	60,6	38,0	1,4	74,0*	21,9	4,1
Привычная повседневная деятельность, %	27,7	63,4	8,9	28,6	64,3	7,1	66,7*	31,2	2,1
Боль/Дискомфорт, %	30,3	60,5	9,2	36,4	62,1	1,5	67,7*	31,3	1,0
Тревога/Депрессия, %	40,9	53,6	5,5	50,0	47,0	3,0	64,6*	32,3	3,1

Примечания: 1 — нет нарушений, 2 — умеренные нарушения, 3 — выраженные нарушения; * — $p < 0,05$ при сравнении исходных ответов и ответов через 1 месяц после выписки из стационара после ЧКВ.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием пакета статистических программ Statistica 6.0 (Statsoft Russia) и Microsoft Excel 2013. В связи с обсервационным (наблюдательным) характером исследования расчет предполагаемого размера выборки не проводился. Все зарегистрированные пациенты включены в статистический анализ. Однофакторный анализ использовался для непрерывных и качественных переменных. На основании полученных данных по исходным клиническим характеристикам включенных в исследование пациентов рассчитывались описательные статистические показатели: для непрерывных величин рассчитывали среднее и стандартное отклонение. Для категориальных величин рассчитывали частоту встречаемости признака. В сравнительном анализе для проверки гипотезы о различии двух зависимых выборок использован критерий Вилкоксона, для независимых выборок — критерий Манна-Уитни. Качественные переменные анализировались с помощью критерия χ^2 . Различия считались значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

С 01.01.2017 по 30.04.2017 выполнено ЧКВ у 558 пациентов, из них 70,7% мужчины. Подписали Информ-

мированное согласие на участие в исследовании 329 (59%) пациентов, из них менее 1% используют электронную почту. Средний возраст составил $64,9 \pm 9,6$ лет. Женщины были достоверно старше мужчин $68,7 \pm 8,8$ лет против $63,4 \pm 9,4$ года ($p < 0,05$). Общая самооценка состояния здоровья и оценка состояния здоровья по сравнению с другими людьми такого же возраста представлена в таблице 1. Достоверно лучше состояние здоровья по оценке пациентов ($p < 0,05$) было через 1 неделю после выписки из стационара по сравнению с оценкой перед выпиской, в остальное время самооценка состояния здоровья достоверно не отличалась.

По данным опросника EQ-5D-5L баллы оценки состояния здоровья составили: исходно $64,4 \pm 19,6$, перед выпиской $67,0 \pm 19,4$, через 1 неделю $67,7 \pm 17,6$ и через 1 месяц $63,3 \pm 19,2$ (различия недостоверны). Результаты обработки ответов пациентов по шкалам представлены в таблице 2.

По данным опросника SAQ через 1 месяц пациенты отметили повышение физической активности, стабильности стенокардии, качества жизни и уменьшение тяжести стенокардии, однако удовлетворенность лечением снизилась (табл. 3).

Через 1 неделю и 1 месяц не удовлетворены результатами операции были 19% и 13% пациентов, 68%

Таблица 3

Динамика показателей шкал опросника SAQ при тестировании исходно, перед выпиской и через 1 месяц после выписки из стационара после ЧКВ

Шкалы опросника SAQ	Исходно	Перед выпиской	Через 1 месяц после ЧКВ
Физическая активность, баллы	55,3±20,3	58,8±20,1	73,4±15,4*
Стабильность стенокардии, баллы	65,1±29,0	76,2±25,1	85,8±24,1*
Тяжесть стенокардии, баллы	61,3±32,4	65,2±30,6	88,0±19,7*
Удовлетворенность лечением, баллы	73,9±21,5	75,4±20,6	68,6±17,2*
Качество жизни, баллы	48,8±21,4	51,6±20,7	58,3±15,6*

Примечания: 1 — нет нарушений, 2 — умеренные нарушения, 3 — выраженные нарушения; * — $p < 0,05$ при сравнении исходных ответов и ответов через 1 месяц после выписки из стационара после ЧКВ.

и 69% отмечали высокую удовлетворенность результатами ЧКВ. Достоверной разницы по удовлетворенности лечением перед выпиской и через 1 месяц после выписки из стационара не отмечено. Результаты ЧКВ соответствовали ожиданиям у 78% и 79% пациентов, соответственно (различия также были недостоверны).

Обсуждение

Отклик пациентов (согласие на участие в наблюдательном исследовании) 59% соответствует литературным данным [10]. При этом крайне малое число пациентов (менее 1%) используют электронную почту, что значительно затрудняет сбор информации, т.к. требуется длительный опрос каждого пациента по телефону. Пилотные результаты исследования по оценке исходов лечения пациентами со стабильной стенокардией после планового ЧКВ показали, что улучшение состояния здоровья с объективной точки зрения в виде повышения физической активности, стабильности стенокардии, качества жизни и уменьшения тяжести стенокардии не всегда коррелируют с общей удовлетворенностью лечением. На общую удовлетворенность лечением может влиять множество факторов, в том числе наличие сопутствующих заболеваний, психологический тип личности, возраст пациентов, наличие или отсутствие реабилитационных программ, возможности лекарственного обеспечения после оперативного вмешательства, ожидания пациентов от операции и т.д. [11, 12]. С учетом современных тенденций к переходу на VBS, где ключевым показателем является эффективность лечения в сочетании с положительным исходом лечения заболевания с точки зрения пациента, необходима разработка инструментов для стандартизированной оценки результатов лечения с точки зрения пациента хотя бы по наиболее распространенным заболеваниям. Разработка и внедрение PRO это стандартизированный отчет пациента о своем состоянии здоровья и результатах лечения без интерпретации реакции пациента врачом или кем-либо еще, который будет характеризовать относительные или абсолютные изменения любого аспекта в состоянии здоровья пациента, положительные и отрицательные последствия лечения

на состояние здоровья, функционирования, качества жизни с точки зрения пациента. Разработка инструментов PRO и их внедрение открывает новые возможности для сравнения эффективности разных методов лечения, позволяет сравнить эффективность лечения в разных клиниках и выявить оптимальные способы лечения пациентов в долгосрочной перспективе, позволяет быстро улучшить удовлетворенность пациентов результатами лечения, показывает потенциал использования ценностной медицины. В итоге достигается высокая удовлетворенность пациента лечением в сочетании с улучшением состояния здоровья и снижением затрат на лечение, то есть в центре внимания PRO — улучшение качества жизни пациента по самой низкой цене. Конечный результат внедрения принципов ценностной медицины — мир, в котором пациенты спрашивают своих врачей о значимых результатах лечения для осознанного выбора метода лечения, а врачи отвечают понятными для пациентов ответами. Совместное принятие решений позволяет расширить права и возможности пациентов, повысить доверие пациентов к врачам, назначить оптимальное лечение в зависимости потребностей пациента, улучшить контроль за заболеванием и избежать лишних расходов на лечение как пациентам, так и системе здравоохранения.

Заключение

При сборе информации от пациентов частота ответа на сообщения по электронной почте крайне низка, что требует длительного сбора информации по телефону. Необходима разработка методов электронного сбора информации (сообщения, мобильные приложения) для упрощения сбора данных и организации обратной связи между пациентами и врачами. Результаты обработки анкет показали несоответствие данных разных опросников друг другу, что требует разработки единого специфического опросника с его последующей валидизацией.

Благодарности. Исследование выполняется за счет гранта Российского научного фонда (проект № 17-15-01177).

Литература

1. Lawrence L. Defining "Value" in Value-Based Medicine: A Work in Progress. <http://www.ashclinicalnews.org/defining-value-in-value-based-medicine-a-work-in-progress-3/>.
2. Schramme T, Thome J. Philosophy and Psychiatry. Berlin/Boston: De Gruyter, 2012: 50-80.
3. Sackett DL, Straus SE, Scott Richardson W, et al. Evidence-Based Medicine: How to Practice and Teach EBM (2nd Edition) Edinburgh and London: Churchill Livingstone, 2000.
4. International Consortium for Health Outcomes Measurement <http://www.ichom.org/why-we-do-it/>.
5. Outcomes based approaches to healthcare. http://outcomesbasedhealthcare.com/OBH_Outcomes_Myths_2014.pdf.
6. Contracting for Outcomes A Value-Based Approach. http://outcomesbasedhealthcare.com/Contracting_for_Outcomes.pdf.
7. Latkovic T. The Trillion Dollar Prize. Using outcomes-based payment to address the US healthcare financing crisis. <http://healthcare.mckinsey.com/sites/default/files/the-trillion-dollar-prize.pdf>.
8. Deshpande PR, Rajan S, Sudeepthi BL, Nazir ACP. Patient-reported outcomes: A new era in clinical research. *Perspect Clin Res* 2011; 2: 137-44.
9. McKenna SP. Measuring patient-reported outcomes: moving beyond misplaced common sense to hard science. *BMC Medicine* 2011; 9: 86.
10. Iliasov FN. Representation dependability of surveys in marketing research. *Sotsiologicheskie Issledovaniia*, 2011; 3: 112-16. (In Russ.) Ильясов Ф. Н. Репрезентативность результатов опроса в маркетинговом исследовании. *Социологические исследования*, 2011; 3: 112-16.
11. Al-Ruzzeq S, Athanasiou T, Mangoush O, et al. Predictors of poor mid-term health related quality of life after primary isolated coronary artery bypass grafting surgery. *Heart* 2005; 91: 1557-62.
12. Lie I, Arnesen H, Sandvik L, et al. Predictors for physical and mental health 6 months after coronary artery bypass grafting: a cohort study. *Eur J Cardiovasc Nurs* 2010; 9 (4): 238-43.

Уважаемые коллеги!

Рады сообщить вам, что 3-й международный Форум АнтиКоагулянтной+антиагрегантной Терапии (ФАКТplus2018) состоится **22-24 марта 2018 года** в Москве, в гостинице "Золотое кольцо".

Участие в форуме **бесплатное**. Регистрация на сайте: www.anticoagulants.ru

Прием тезисов для выступления с докладом заканчивается **15 декабря 2017 года**.

Организаторами форума выступают Международное Общество по тромбозам и гемостазу (ISTH), Российское кардиологическое общество, Национальная Ассоциация по тромбозу и гемостазу, Российское общество холтеровского мониторирования и неинвазивной электрофизиологии (РОХМиНЭ), Российское общество акушеров-гинекологов.

Организаторы ФАКТplus2018 ставят своей целью создать эффективную дискуссионную площадку для обмена мнениями между российскими и зарубежными специалистами различного профиля, активно использующих антикоагулянтную и/или антиагрегантную терапию.

К участию в форуме ФАКТplus2018 приглашаются кардиологи, неврологи, сосудистые хирурги, терапевты, гематологи, гемостазиологи, онкологи, акушеры-гинекологи, травматологи, хирурги, педиатры и клинические фармакологи.

Ожидаемое количество участников — 600 человек, из них: 50 специалисты из других стран мира (Италия, Австрия, Польша, Германия, Великобритания, Франция и др.), более 200 специалистов из регионов России, стран СНГ и ближнего зарубежья, остальные специалисты из Москвы и Московской области.

Мероприятие планирует проходить аккредитацию в координационном совете НМО после формирования программы. В прошлом году конференция получила 18 кредитных баллов.

Мы приглашаем Вас принять участие в работе мероприятия ФАКТplus2018!

ВОЗМОЖНОСТИ ОДНОФОТОННОЙ ЭМИССИОННОЙ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ В ДИАГНОСТИКЕ ОБСТРУКТИВНЫХ ПОРАЖЕНИЙ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ

Сумин А. Н., Корок Е. В., Короткевич А. А., Качурина Е. Н., Коков А. Н., Барбараш О. Л.

Цель. Изучить возможности однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) в выявлении обструктивных поражений коронарных артерий (КА).

Материал и методы. Исследуемая выборка составила 107 пациентов, находившихся на обследовании и лечении в клинике НИИ КПССЗ в период 2012-2015 гг с ранее установленным диагнозом ишемическая болезнь сердца (ИБС) или госпитализированных для его исключения. С целью выявления гемодинамически значимых стенозов (ГЗС) КА всем больным проводили коронарную ангиографию (КАГ). Данные КАГ сопоставляли с результатами ОФЭКТ. В результате были сформированы 4 группы: 1 группа — пациенты с положительным результатом и ОФЭКТ и КАГ (ОФЭКТ⁺/КАГ⁺, n=24); 2 группа — больные с положительным результатом ОФЭКТ и отрицательным — КАГ (ОФЭКТ⁺/КАГ⁻, n=6); 3 группа — пациенты с отрицательным результатом ОФЭКТ и положительным — КАГ (ОФЭКТ⁻/КАГ⁺, n=36); 4 группа — больные с отрицательными результатами и ОФЭКТ, и КАГ (ОФЭКТ⁻/КАГ⁻, n=41).

Результаты. При обследовании пациентов с наличием или подозрением на ИБС положительный результат фармакологического стресс-теста при ОФЭКТ выявлен в 28% случаев, при этом гемодинамически значимое поражение КА прослеживается у 56% больных. Инфаркт миокарда в анамнезе преобладал в группах больных ОФЭКТ⁺/КАГ⁺ (79,2%), ОФЭКТ⁺/КАГ⁻ (83,3%), ОФЭКТ⁻/КАГ⁺ (55,6%) по сравнению с группой ОФЭКТ⁻/КАГ⁻ (39%; p=0,007). При этом у пациентов группы с ОФЭКТ⁻/КАГ⁻ предстесовая вероятность ИБС была наименьшей (58%) по отношению к остальным группам — 80,5%; 80,5% и 77% (p=0,002). Соответственно фракция выброса левого желудочка была достоверно ниже в группе больных с ОФЭКТ⁺/КАГ⁺ (53%; p=0,011). В этой же группе чаще прослеживалось окклюзионное поражениегибающей (29,2%) и правой КА (45,8%), соответственно, p=0,033 и p=0,054. С ложноотрицательными результатами ОФЭКТ были ассоциированы мужской пол, перенесенное ранее коронарное шунтирование, увеличение объемов сердца. Чувствительность ОФЭКТ в выявлении гемодинамически значимых стенозов КА составила 40%, специфичность — 87%.

Заключение. Результаты настоящего исследования целесообразно учитывать при разработке диагностических подходов к выявлению обструктивной ИБС.

Российский кардиологический журнал 2017, 12 (152): 14–20
http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-12-14-20

Ключевые слова: однофотонная эмиссионная компьютерная томография, значимые стенозы коронарных артерий.

ФГБНУ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово, Россия.

Сумин А. Н.* — д.м.н., зав. отделом мультифокального атеросклероза, Корок Е. В. — к.м.н., н.с. лаборатории патологии кровообращения отдела мультифокального атеросклероза, Короткевич А. А. — зав. лабораторией радионуклидных и томографических методов диагностики, Качурина Е. Н. — врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики, Коков А. Н. — к.м.н., зав. лабораторией рентгеновской и томографической диагностики, Барбараш О. Л. — член-корреспондент, директор.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
an_sumin@mail.ru

ГЗС — гемодинамически значимых стенозов, ИБС — ишемическая болезнь сердца, КА — коронарная артерия, КАГ — коронарная ангиография, КШ — коронарное шунтирование, МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография, ОФЭКТ — однофотонная эмиссионная компьютерная томография, ПАБ — периферический артериальный бассейн, ПТВ — предстесовая вероятность, ПЦОР — прогностическая ценность отрицательного результата, ПЦПР — прогностическая ценность положительного результата, ФВЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ЧКВ — чрескожное вмешательство, ЭКГ — электрокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография.

Рукопись получена 12.12.2016
Рецензия получена 29.12.2016
Принята к публикации 30.12.2016

SINGLE PHOTON EMISSION COMPUTED TOMOGRAPHY IN DIAGNOSTICS OF OBSTRUCTIVE LESION IN CORONARY ARTERIES

Sumin A. N., Korok E. V., Korotkevich A. A., Kachurina E. N., Kokov A. N., Barbarash O. L.

Aim. To evaluate the potential of single photon emission computed tomography (SPECT) in diagnostics of obstructive lesion of coronary arteries (CA).

Material and methods. The studied group consisted of 107 patients, admitted for diagnostics and treatment in the SRI CICVD during 2012-2015 with former established diagnosis of coronary heart disease (CHD) or hospitalized to rule it out. For hemodynamically significant stenoses, coronary arteriography (CAG) was applied. Data from CAG was compared with SPECT. As a result, four groups were formed: 1 group — with positive results by SPECT and CAG (SPECT⁺/CAG⁺, n=24); 2 group — with positive SPECT and negative CAG (SPECT⁺/CAG⁻, n=6); 3 group — with negative SPECT and positive CAG (SPECT⁻/CAG⁺, n=36); 4 group — negative both SPECT and CAG (SPECT⁻/CAG⁻, n=41).

Results. In assessment of the patients with suspected CHD, positive result of pharmacological stress-test in SPECT was revealed in 28% cases, and hemodynamically significant CA lesion was found in 56% of patients. Myocardial infarction in anamnesis predominated in SPECT⁺/CAG⁺ (79,2%), SPECT⁺/CAG⁻ (83,3%), SPECT⁻/CAG⁺ (55,6%) comparing to SPECT⁻/CAG⁻ (39%; p=0,007). Also, in the group SPECT⁻/CAG⁻ pre-test probability of CHD was the lowest (58%) comparing to other groups — 80,5%; 80,5% and 77% (p=0,002).

Hence ejection fraction of the left ventricle was significantly lower in the group of SPECT⁺/CAG⁺ (53%; p=0,011). In this group also subocclusion was found in circumflex (29,2%) and right CA (45,8%), respectively, p=0,033 and p=0,054. With the false negative results of SPECT there was association of male gender, former coronary bypass operation, increased cardiac volume. Sensitivity of SPECT in hemodynamically significant CA stenoses diagnostics was 40%, specificity — 87%.

Conclusion. The results of current study are important for further elaboration on the approaches to obstructive CHD diagnostics.

Russ J Cardiol 2017, 12 (152): 14–20
http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-12-14-20

Key words: single photon emission computed tomography, significant stenoses of coronary arteries.

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia.

Сердечно-сосудистые заболевания и особенно ишемическая болезнь сердца (ИБС) продолжают оставаться наиболее частой причиной смерти, что приводит к высоким затратам системы здравоохранения. При наличии значимых стенозов коронарных артерий (КА), коронарная реваскуляризация в дополнение к медикаментозной терапии способна улучшить состояние и прогноз больных. Поэтому усилия врачей направлены на выявление пациентов с вероятным стенозирующим поражением КА для проведения в последующем коронарной ангиографии (КАГ). Для этого предлагается использовать клиническую оценку пациента, определение претестовой вероятности (ПТВ) и неинвазивные тесты для выявления ишемии миокарда. Данная концепция была признана и использовалась в течение многих лет; такой подход закреплен, в частности, в европейских и американских рекомендациях [1, 2]. Тем не менее, до сих пор остается проблемой высокая частота необструктивных поражений КА при проведении КАГ [3-5]. Более того, в обширном регистровом исследовании поставлена под вопрос роль неинвазивных тестов в идентификации больных с обструктивными поражениями КА перед предполагаемой инвазивной КАГ, поскольку отмечалась слабая корреляция между результатами большинства неинвазивных тестов и вероятностью обструктивных поражений артерий [3].

Данные результаты поставили исследователей перед необходимостью критически переосмыслить подходы к использованию неинвазивных тестов в плане выявления пациентов с предполагаемым обструктивным поражением коронарного русла [6]. Кроме того, в европейских рекомендациях по диагностике стабильной ИБС [2] не рекомендуется использовать для этой цели стресс-ЭКГ тесты ввиду их невысокой чувствительности; рекомендуется использовать стресс-тесты с визуализацией (эхокардиография, магнитно-резонансная томография, скintiграфия миокарда).

В связи с этим, цель настоящего исследования состояла в изучении возможности однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) в выявлении обструктивных поражений КА.

Материал и методы

Для проведения настоящего анализа были отобраны 107 пациентов, находившихся на обследовании и лечении в клинике НИИ КПССЗ в период 2012-2015гг с ранее установленным диагнозом ИБС или госпитализированных для его исключения. С целью выявления гемодинамически значимых стенозов (ГЗС) КА всем больным проводили КАГ и ОФЭКТ, интервал между исследованиями не превышал 3 месяцев. Исходя из результатов КАГ и ОФЭКТ в диагностике ГЗС КА были сформированы 4 группы: 1 группа — пациенты с положитель-

ным результатом и ОФЭКТ и КАГ (ОФЭКТ“+”/КАГ“+”, n=24); 2 группа — больные с положительным результатом ОФЭКТ и отрицательным — КАГ (ОФЭКТ“+”/КАГ“-”, n=6); 3 группа — пациенты с отрицательным результатом ОФЭКТ и положительным — КАГ (ОФЭКТ“-”/КАГ“+”, n=36); 4 группа — больные с отрицательными результатами и ОФЭКТ, и КАГ (ОФЭКТ“-”/КАГ“-”, n=41).

Исследуемые группы были сопоставлены по основным антропометрическим, клиничко-anamнестическим данным, показателям лабораторного и инструментального обследования. Дополнительно в группах проведен анализ клинических проявлений стенокардии с последующей оценкой ПТВ наличия поражения коронарного русла в зависимости от пола и возраста. Предварительно у всех пациентов были оценены уровень глюкозы, липидный профиль, данные эхокардиографии (ЭхоКГ) с оценкой фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ). Верификация атеросклеротического поражения каротидного бассейна, артерий нижних конечностей, брюшной аорты проводилась с использованием цветного дуплексного сканирования (ЦДС). При необходимости после выполнения ЦДС для уточнения локализации и анатомических особенностей облитерирующих изменений выполняли ангиографическое исследование заинтересованного артериального бассейна. КАГ проводили на ангиографических установках Innova 3100 (“GeneralElectric”) и Coroscop (“Siemens”), Artis (“Siemens”), оснащенных программой для проведения количественного анализа, по методике Сельдингера через феморальный или радиальный артериальные доступы. В выделенных группах представлена распространенность и локализация коронарного атеросклероза. ОФЭКТ сердца проводили на комбинированной системе ОФЭКТ/КТ Discovery NM/CT 670 (GE Medical Systems, Israel) с использованием радиофармацевтического препарата “технетрил”, меченого ^{99m}Тс-технецием (^{99m}Tc), фармакологический стресс-тест выполняли с препаратом трифосаденин (натрия аденозинтрифосфат — Дарница). Полученные изображения обрабатывали при помощи пакетов Myovation (GE Healthcare). Сравнивали клиничко-функциональные параметры у больных с положительным результатом ОФЭКТ в зависимости от наличия ГЗС КА ($\geq 70\%$) по данным КАГ. Дополнительно были выявлены предикторы, ассоциированные с ложноотрицательным результатом ОФЭКТ. Рассчитаны чувствительность, специфичность, прогностическая ценность положительного (ПЦПР) и отрицательного результатов (ПЦОР) ОФЭКТ.

Работа выполнена в соответствии с Хельсинкской декларацией, одобрена этическим комитетом, все участники исследования подписали информированное согласие. Для статистической обработки использовали стандартный пакет прикладных программ

Таблица 1

Общая характеристика больных

Показатели	Группа 1 ОФЭКТ“+”/КАГ“+” (n=24)	Группа 2 ОФЭКТ“+”/КАГ“-” (n=6)	Группа 3 ОФЭКТ“-”/КАГ“+” (n=36)	Группа 4 ОФЭКТ“-”/КАГ“-” (n=41)	p
Мужчины, n (%)	18 (75)	6 (100)	28 (77,8)	17 (41,5) ^{*1§}	<0,001
Возраст, ME [LQ, UQ], лет	62 [60;66]	57 [55;61]	62 [55;66,5]	60 [54;63,5]	0,410
ИМТ, ME [LQ, UQ], кг/м ²	29,5 [26,9;33,2]	32,1 [28,7;34,6]	28,9 [25,3;31]	28,6 [25,6;31,1]	0,540
Курение, n (%)	7 (29,2)	1 (16,7)	9 (25)	4 (9,8)	0,202
АГ, n (%)	20 (83,3)	5 (83,3)	28 (77,9)	34 (82,9)	0,930
Стенокардия, n (%)	21 (87,5)	4 (66,7)	23 (63,9)	30 (73,2)	0,245
ИМ в анамнезе, n (%)	19 (79,2)	5 (83,3)	20 (55,6)	16 (39) ^{*†}	0,007
ХСН, n (%)	23 (95,8)	6 (100)	32 (88,9)	37 (90,3)	0,670
ФК I, n (%)	0	0	2 (5,6)	0	0,180
ФК II, n (%)	15 (65,2)	4 (66,7)	24 (66,7)	27 (65,9)	0,988
ФК III, n (%)	6 (25)	2 (33,3)	6 (16,7)	7 (17,1)	0,676
СД, n (%)	5 (20,8)	2 (33,3)	7 (19,4)	4 (9,8)	0,378
ХОБЛ, n (%)	0	0	4 (11,1)	0*	0,042
ОНМК в анамнезе, n (%)	2 (8,3)	0	2 (5,6)	2 (4,9)	0,865
КШ в анамнезе, n (%)	3 (12,5)	2 (33,3)	10 (27,8)	3 (7,3)	0,065
ЧКВ в анамнезе, n (%)	10 (41,7)	1 (16,7)	14 (38,9)	17 (41,5)	0,698
КШ/ЧКВ в анамнезе, n (%)	12 (50)	3 (50)	22 (61,1)	18 (43,9)	0,511
Стенозы ПАБ в анамнезе, n (%)	5 (20,8)	1 (16,7)	6 (16,7)	1 (2,4)	0,105
Стенозы БЦА >50%, n (%)	2 (8,3)	1 (16,7)	5 (13,9)	1 (2,4)	0,280
Стенозы АНК >50%, n (%)	4 (16,7)	1 (16,7)	4 (11,1)	0	0,079

Примечание: * — p<0,05 в сравнении с группой 1, † — p<0,05 в сравнении с группой 2, § — p<0,05 в сравнении с группой 3.

Сокращения: ОФЭКТ — однофотонная эмиссионная компьютерная томография, КАГ — коронарная ангиография, ИМТ — индекс массы тела, АГ — артериальная гипертензия, ИМ — инфаркт миокарда, ХСН — хроническая сердечная недостаточная, ФК — функциональный класс, СД — сахарный диабет, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, КШ — коронарное шунтирование, ЧКВ — чрескожное вмешательство, ПАБ — периферический артериальный бассейн, БЦА — брахиоцефальные артерии, АНК — артерии нижних конечностей.

“STATISTICA 8.0”. Качественные значения представляли в абсолютных числах (n) и процентах (%), сравнивали их по критерию χ^2 по Пирсону. Нормальность распределения проверялась с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Для всех количественных переменных распределение отличалось от нормального, они представлены в виде медианы и квартилей ME [LQ, UQ]. При сравнении более двух групп по качественному и количественному признакам использовался метод рангового анализа вариаций по Краскелу-Уоллису. При сопоставлении двух независимых групп по количественному признаку использовался критерий Манна-Уитни. Выявление предикторов, ассоциированных с ложно-отрицательным результатом ОФЭКТ, проводили при помощи логистического регрессионного анализа. В многофакторный регрессионный анализ включали переменные, для которых значения критерия статистической значимости при однофакторном анализе составляли меньше 0,1. Предварительно проводили выявление возможных корреляционных связей между предполагаемыми предикторами, затем формировались несколько регрессионных моделей с уче-

том выявленных корреляций. Различия считались статистически значимыми при p<0,05.

Результаты

При межгрупповом сравнении отмечено (табл. 1), что лица мужского пола были в меньшинстве в группе больных ОФЭКТ“-”/КАГ“-” (41,5%; p<0,001). По возрасту, индексу массы тела, наличию среди пациентов курильщиков группы были сопоставимы (p=0,410; p=0,540; p=0,202). Инфаркт миокарда в анамнезе преобладал в группах больных ОФЭКТ“+”/КАГ“+” (79,2%), ОФЭКТ“+”/КАГ“-” (83,3%), ОФЭКТ“-”/КАГ“+” (55,6%) по сравнению с группой ОФЭКТ“-”/КАГ“-” (39%), соответственно, p=0,007. Группы не имели достоверных различий по распространенности артериальной гипертензии (p=0,930), клиники стенокардии (p=0,245), хронической сердечной недостаточности (p=0,670), сахарного диабета (p=0,378), инсультов в анамнезе (p=865). Хотя коронарное шунтирование (КШ) чаще выполнялось в группах больных с ОФЭКТ“+”/КАГ“-” (33,3%) и ОФЭКТ“-”/КАГ“+” (27,8%) различия не достигли статистической значимости (p=0,065).

Таблица 2

Характеристика стенокардии в группах обследованных

Показатели	Группа 1 ОФЭКТ ⁺ /КАГ ⁺ (n=24)	Группа 2 ОФЭКТ ⁺ /КАГ ⁻ (n=6)	Группа 3 ОФЭКТ ⁻ /КАГ ⁺ (n=36)	Группа 4 ОФЭКТ ⁻ /КАГ ⁻ (n=41)	p
Стенокардия, n (%)	21 (87,5)	4 (66,7)	23 (63,9)	30 (73,2)	0,245
Типичная, n (%)	19 (79,2)	4 (66,7)	22 (61,1)	26 (63,4)	0,499
Атипичная, n (%)	1 (4,2)	0	1 (2,8)	1 (2,4)	0,949
Кардиалгия, n (%)	0	0	1 (2,8)	0	0,574
ФК I, n (%)	0	0	3 (8,3)	3 (7,3)	0,477
ФК II, n (%)	18 (75)	4 (66,7)	16 (44,4)*	16 (39)*	0,029
ФК III, n (%)	2 (8,3)	0	7 (19,4)	1 (2,4)	0,065
ФК IV, n (%)	1 (4,2)	0	1 (2,8)	10 (24,4)* [§]	0,009
Претестовая вероятность, ME [LQ, UQ]	80,5 [68,5;84]	80,5 [77;86,5]	77 [58,5;84]	58 [49;77]* [§]	0,002

Примечания: * — p<0,05 в сравнении с группой 1, [†] — p<0,05 в сравнении с группой 2, [§] — p<0,05 в сравнении с группой 3.

Сокращения: ОФЭКТ — однофотонная эмиссионная компьютерная томография, КАГ — коронарная ангиография, ФК — функциональный класс.

Таблица 3

Результаты лабораторных данных и ЭхоКГ-показателей в выделенных группах

Показатели	Группа 1 ОФЭКТ ⁺ /КАГ ⁺ (n=24)	Группа 2 ОФЭКТ ⁺ /КАГ ⁻ (n=6)	Группа 3 ОФЭКТ ⁻ /КАГ ⁺ (n=36)	Группа 4 ОФЭКТ ⁻ /КАГ ⁻ (n=41)	p
Лабораторные показатели					
Глюкоза, ME [LQ, UQ] ммоль/л	6,8 [5,8;8,4]	6 [5,8;7,7]	5,7 [5;6,9] *	5,5 [5;6,3] *	0,010
Общий холестерин, ME [LQ, UQ] ммоль/л	4,9 [4,1;5,6]	5,9 [4,8;7,6]	4,4 [4,1;5,9]	4,5 [3,9;5,3]	0,334
ЛПВП, ME [LQ, UQ] ммоль/л	0,9 [0,7;1,1]	1,1 [1;1,3]	0,9 [0,8;1,1]	1,1 [0,9;1,4]	0,587
ЛПНП, ME [LQ, UQ] ммоль/л	2,9 [2,1;4,2]	3,3 [2,8;3,4]	2,4 [2,1;3,2]	2,5 [2,2;3,9]	0,723
ТГ, ME [LQ, UQ] ммоль/л	1,8 [1,5;2,4]	1,6 [1,1;2,2]	1,5 [1,1;2]	1,4 [1,1;2]	0,425
Данные эхокардиографии					
КДО, ME [LQ, UQ] мл	170 [140;231]	167 [144,5;187]	187 [135;231]	141 [118;167] * [§]	0,009
КСО, ME [LQ, UQ] мл	79 [54;124]	78 [49;118,5]	81 [51;141]	47 [41;70] * [§]	<0,001
ФВ, ME [LQ, UQ] %	53 [38;62]	62 [47;65]	54,5 [41;64]	63 [58;65] * [§]	0,011

Примечание: * — p<0,05 в сравнении с группой 1, [†] — p<0,05 в сравнении с группой 2, [§] — p<0,05 в сравнении с группой 3.

Сокращения: ОФЭКТ — однофотонная эмиссионная компьютерная томография, КАГ — коронарная ангиография, ЛПВП — липопротеиды высокой плотности, ЛПНП — липопротеиды низкой плотности, ТГ — триглицериды, КДО — конечный диастолический объем, КСО — конечный систолический объем, ФВ — фракция выброса левого желудочка.

По наличию чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) в анамнезе, поражению периферических артериальных бассейнов (ПАБ) группы также были сопоставимы (p=0,698 и p=0,105).

Анализ клинических проявлений стенокардии и её выраженности показал (табл. 2), что группы не имели различий по характеру болевого синдрома — типичная стенокардия (p=0,499), атипичная стенокардия (p=0,949) и кардиалгия (p=0,574) встречались одинаково часто. При этом, оценивая тяжесть типичной клиники стенокардии, отмечено, что клиническая картина стенокардии II функционального класса (ФК) достоверно чаще прослеживалась среди больных групп с ОФЭКТ⁺/КАГ⁺ (75%) и ОФЭКТ⁺/КАГ⁻ (66,7%), а IV ФК — среди ОФЭКТ⁻/КАГ⁻ (24,4%, соответственно, p=0,029 и p=0,009). Учитывая клинические признаки стенокардии, пол и возраст паци-

ента, была рассчитана претестовая вероятность наличия поражения коронарного русла. Так, у больных группы с ОФЭКТ⁻/КАГ⁻ претестовая вероятность ИБС была наименьшей (58%) по отношению к остальным группам — 80,5%; 80,5% и 77% (p=0,002).

При сопоставлении лабораторных данных отмечено (табл. 3), что уровень глюкозы был выше у пациентов группы ОФЭКТ⁺/КАГ⁺ — 6,8 ммоль/л (p=0,010), а по показателям липидного профиля группы были сопоставимы (p>0,05). По результатам ЭхоКГ отмечено, что конечный диастолический и систолический объемы ЛЖ были меньшими в группе больных с ОФЭКТ⁻/КАГ⁻ (141 мл и 47 мл), соответственно, p=0,009 и p<0,001. При этом ФВЛЖ была достоверно ниже в группе пациентов с ОФЭКТ⁺/КАГ⁺ (53%), по сравнению с другими группами (62%; 54,5%; 63%; p=0,011).

Таблица 4

Распространенность и локализация коронарного атеросклероза

Показатели	Группа 1 ОФЭКТ“+”/КАГ“+” (n=24)	Группа 3 ОФЭКТ“-”/КАГ“+” (n=36)	p
Распространенность			
1 КА, n (%)	7 (29,2)	17 (47,2)	0,161
2 КА, n (%)	10 (41,7)	13 (36,1)	0,511
3 КА, n (%)	7 (29,2)	6 (16,7)	0,249
Локализация (стенозы)			
ПНА, n (%)	17 (70,8)	30 (83,3)	0,383
ОА, n (%)	16 (66,7)	16 (44,4)	0,090
ПКА, n (%)	15 (62,5)	18 (50)	0,245
Локализация (окклюзии)			
ПНА, n (%)	5 (20,8)	10 (27,7)	0,542
ОА, n (%)	7 (29,2)	3 (8,3)	0,033
ПКА, n (%)	11 (45,8)	8 (22,2)	0,054

Сокращения: ОФЭКТ — однофотонная эмиссионная компьютерная томография, КАГ — коронарная ангиография, КА — коронарная артерия, ПНА — передняя нисходящая артерия, ОА — огибающая артерия, ПКА — правая коронарная артерия.

Таблица 5

Предикторы, ассоциированные с ложно-отрицательным результатом ОФЭКТ

Вероятные предикторы	ОШ (95% ДИ)	p
Однофакторный логистический регрессионный анализ		
Пол	2,20 (0,89-5,40)	0,082
КШ в анамнезе	2,87 (1,08-8,17)	0,045
КДО	1,01 (1,0-1,02)	0,029
КСО	1,01 (1,0-1,02)	0,039
Многофакторный логистический регрессионный анализ (вне зависимости от возраста, p=0,010)		
КШ в анамнезе	3,84 (1,28-11,51)	0,015
КСО	1,01 (1,0-1,02)	0,012

Сокращения: ОШ — отношение шансов, ДИ — доверительный интервал, КШ — коронарное шунтирование, КДО — конечный диастолический объем, КСО — конечный систолический объем.

Таблица 6

Результаты КАГ и ОФЭКТ в зависимости от наличия и отсутствия обструктивного поражения КА

Показатели	Стенозы КА более 70%	Стенозы КА менее 70%
ОФЭКТ“+”	Истинно положительный результата (n=24), a	Ложный положительный результат (n=6), b
ОФЭКТ“-”	Ложный отрицательный результат (n=36), c	Истинный отрицательный результат (n=41), d

Примечание: Чувствительность = $a/a+c=(24/24+36) \times 100\%=40\%$, Специфичность = $d/b+d=(41/6+41) \times 100\%=87\%$, Прогностическая ценность положительного результата = $a/(a+b)=24/(24+6) \times 100\%=80\%$, Прогностическая ценность отрицательного результата = $d/(c+d)=41/(36+41) \times 100\%=53\%$.

При оценке распространенности и локализации гемодинамически значимого стенотического коронарного атеросклероза, отмечено (табл. 4), что группы с ОФЭКТ“+”/КАГ“+” и ОФЭКТ“-”/КАГ“+” не имели значимых межгрупповых различий ($p>0,05$). При этом, в группе больных с ОФЭКТ“+”/КАГ“+” достоверно чаще прослеживалось окклюзионное поражение огибающей (29,2%) и правой КА (45,8%), соответственно, $p=0,033$ и $p=0,054$.

При помощи логистического регрессионного анализа были выявлены предикторы, ассоциирован-

ные с ложно-отрицательным результатом ОФЭКТ (табл. 5). Так, по результатам однофакторного анализа факторами, повышающими вероятность выявления ложноотрицательного результата ОФЭКТ, являлись: мужской пол ($p=0,082$), наличие КШ в анамнезе ($p=0,045$), увеличение конечного диастолического объема ($p=0,029$), увеличение конечного систолического объема ($p=0,039$). При многофакторном регрессионном анализе независимыми предикторами ложно-отрицательного результата ОФЭКТ оказались: перенесенное ранее КШ

($p=0,015$), увеличение конечного систолического объема ($p=0,012$).

В таблице 6 представлены расчеты чувствительности, специфичности, прогностической ценности положительного и отрицательного результатов. Чувствительность и ПЦПР ОФЭКТ были достаточно низкими (40% и 53%), а специфичность и ПЦОР — на более высоком уровне — 87% и 80%, соответственно.

Обсуждение

В настоящем исследовании показана относительно невысокая чувствительность и специфичность стресс-теста с аденозином при ОФЭКТ в выявлении обструктивных поражений КА. Это несколько расходится с представлениями, которые имеются в международных рекомендациях [2] и позиционируют стресс-сцинтиграфию миокарда как один ведущих из неинвазивных методов диагностики обструктивных поражений КА у больных с промежуточной ПТВ ИБС (Класс рекомендаций IA). Действительно, в данном руководстве приводятся цифры чувствительности стресс-ОФЭКТ с вазодилататором, равные 90-91%, специфичности — 75-84% [2].

Почему оказались возможны такие различия? Похоже, вышеприведенные результаты получены в очень селективных выборках пациентов, а в реальной клинической практике данные показатели ниже. Так, в работе Кузнецова В. А. и др. (2012) было показано, что чувствительность стресс-ОФЭКТ в выявлении гемодинамически значимых стенозов КА составила 67,9%, специфичность — 70,9%. Среди возможных причин снижения чувствительности известно влияние методологического подхода в определении эффективности теста клинического исследования (“post-test referral bias”): пациент с положительным результатом неинвазивной нагрузочной пробы имеет больше шансов быть направленным на КАГ, чем пациент с отрицательным результатом стресс-теста. Такой подход увеличивает чувствительность, но уменьшает специфичность [7]. При использовании математических формул, позволяющих нивелировать эффект “work-up bias”, можно рассчитать истинную диагностическую ценность ОФЭКТ для диагностики ИБС: чувствительность — 65-67%, специфичность — 67-75% [8], что уже ближе к полученным в исследовании Кузнецова В. А. и др. цифрам, а не данным руководства [2]. В нашей работе данного эффекта не было, поскольку исходно пациентам планировалось проведение и ОФЭКТ, и КАГ, независимо от результата ОФЭКТ. Кроме того, следует учитывать, что в настоящем исследовании при КАГ были выявлены трехсосудистые поражения КА, а также окклюзии коронарных артерий, которые также могли привести к отрицательным фармакологическим стресс-тестам и дополнительно снизить чувствительность ОФЭКТ в выявлении обструктивного поражения КА.

Мы посчитали некорректным исключать таких пациентов из анализа, поскольку в реальной клинической практике при проведении ОФЭКТ невозможно предсказать, какие поражения КА имеются у пациента. В проведенных недавно исследованиях также было показано, что ложно-отрицательные результаты ОФЭКТ были ассоциированы с увеличением возраста, наличием типичной стенокардии, более высокой ПТВ, увеличением объемов ЛЖ [9], что вполне согласуется с нашими результатами.

Надо также иметь в виду, что на специфичность ОФЭКТ могут влиять наличие у больного нарушений внутрисердечной проводимости, сахарного диабета, гипертрофии ЛЖ [7]. Кроме того, наличие микрососудистой формы стенокардии может вызвать кардинальные симптомы, которые выявляются при неинвазивном функциональном тестировании, но не при инвазивной КАГ, особенно среди женщин, у которых распространенность микрососудистой дисфункции значительно больше, и это связано с неблагоприятным прогнозом [10, 11]. Поскольку выявление микрососудистой дисфункции обычно требует инвазивного провокационного тестирования, отсутствие таких тестов в настоящем исследовании, возможно, ошибочно увеличивало частоту ложно-положительных тестов ОФЭКТ.

Оценивая клиническое значение настоящего исследования, следует отметить, что в российских работах по проблеме необструктивных поражений КА при КАГ [4, 5] отмечается невысокая частота использования неинвазивных тестов в обследованных когортах пациентов. Поэтому, с учетом имеющихся международных рекомендаций, основное направление в снижении числа “чистых” КА при КАГ отечественным исследователям видится в увеличении числа неинвазивных тестов. Однако результаты настоящего исследования заставляют усомниться в эффективности такого подхода. Тем более, есть результаты исследования Patel MR, et al. [3], в котором изучали связь между клиническими характеристиками пациентов, данными неинвазивных тестов и вероятностью наличия необструктивных поражений КА у больных без ИБС в анамнезе. Из 661063 больных при КАГ необструктивные поражения КА выявлены в 386003 (58,4%) случаях, неинвазивные тесты выполнены в 64% случаев; в 51,9% выявлены патологические изменения при их проведении, но только в 9% они соответствовали высокому риску. Данные неинвазивных тестов имели минимальную добавочную ценность по сравнению с клиническими данными в предсказании обструктивных поражений КА (С индекс составил 0,74 для клинических факторов против 0,75 — для данных неинвазивных тестов).

Таким образом, однозначных ориентиров в решении проблемы “чистых” КА в настоящее время про-

сто не существует, оптимальный алгоритм выявления значимых поражений КА является предметом оживленных дискуссий, а имеющиеся рекомендации содержат много противоречий [12]. Например, казалось бы, признанная шкала оценки ПТВ существенно различается в существующих трех международных руководствах [1, 2, 13]. Различия касаются также предлагаемых неинвазивных тестов: в европейских рекомендациях стресс-тесты с оценкой электрокардиограммы (ЭКГ) не рекомендуются вовсе [2], в американских — являются тестами первой линии, а тесты с визуализацией предлагается использовать в случае невозможности интерпретации ЭКГ [1]. Кроме того, в ряде публикаций в качестве неинвазивного теста обосновывается приоритетное использование мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ), а не функциональных тестов с визуализацией [6, 14, 15]. Возможно, выходом из данной ситуации является перенос внимания не на наилучшие неинвазивные методы выявления анатомических изменений КА, а на методы, способные адекватно оценить и скорректировать прогноз у больных [6, 9]. Например, наличие отрицательных результатов нагрузочного теста при ОФЭКТ даже при выявлении обструктивных поражений КА было ассоциировано с низким риском

развития последующих кардиальных событий (менее 1% в год) [9]. Также следует признать, что прогностическое значение данных МСКТ оказалось выше при сопоставлении с результатами ОФЭКТ [16].

Безусловно, еще одним подходом к оценке информативности неинвазивных тестов для выявления пациентов с предполагаемым обструктивным поражением КА является сопоставление результатов таких тестов с показателями оценки фракционного резерва кровотока соответствующего сегмента КА.

Заключение

При обследовании пациентов с наличием или подозрением на ИБС положительный результат фармакологического стресс-теста при ОФЭКТ выявлен в 28% случаев, при этом гемодинамически значимое поражение КА прослеживается у 56% больных. Чувствительность ОФЭКТ в выявлении гемодинамически значимых стенозов КА составила 40%, специфичность — 87%. С ложно-отрицательными результатами ОФЭКТ были ассоциированы мужской пол пациента и увеличение объемов сердца.

Результаты настоящего исследования целесообразно учитывать при разработке диагностических подходов к выявлению обструктивной ИБС.

Литература

- Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, et al. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60: e44-e164. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.07.013.
- Task Force Members; Montalescot G, Sechtem U, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2013; 34: 2949-3003.
- Patel MR, Dai D, Hernandez AF, et al. Prevalence and predictors of nonobstructive coronary artery disease identified with coronary angiography in contemporary clinical practice. *Am Heart J* 2014; 167: 846-52.e2. DOI: 10.1016/j.ahj.2014.03.001.
- Gaisenkov OV, Martsevich SYu. Determination of Indications for Coronary Angiography in Asymptomatic Patients and Patients With Stable Angina. *Kardiologija*. 2014; 10: 57-62. (In Russ.) Гайсенков О.В., Марцевич С.Ю. Определение показаний к проведению коронарографии у пациентов без клинических проявлений заболевания и больных со стабильной стенокардией. *Кардиология*. 2014; 10: 57-62.
- Korok EV, Sumin AN, Sinkov MA, et al. The prevalence of intact coronary arteries in relation with indications for scheduled coronary arteriography Russian Journal of Cardiology. 2016; 2 (130): 52-9. (In Russ.) Корок Е.В., Сумин А.Н., Синьков М.А., и др. Частота выявления интактных коронарных артерий в зависимости от показаний для плановой коронарной ангиографии. *Российский кардиологический журнал* 2016; 2 (130): 52-9.
- Sechtem U, Mahrholdt H, Ong P, et al. Testing in Patients With Stable Coronary Artery Disease — The Debate Continues. *Circ J*. 2016; 80 (4): 802-10. DOI: 10.1253/circj.CJ-16-0220.
- Kuznetsov VA, Yaroslavskaya EI, Gorbatenko EA. Predictors of hemodynamically significant coronary stenosis in patients with disturbed myocardial perfusion based on the results of single-photon emission computed tomography. *Klinicheskaja medicina*. 2012; 7: 25-30. (In Russ.) Кузнецов В.А., Ярославская Е.И., Горбатенко Е.А. Предикторы гемодинамически значимых коронарных стенозов у пациентов с нарушениями миокардиальной перфузии по данным однофотонной эмиссионной компьютерной томографии миокарда. *Клиническая медицина*. 2012; 7: 25-30.
- Miller TD, Hodge DO, Christian TF, et al. Effects of adjustment for referral bias on the sensitivity and specificity of single photon emission computed tomography for the diagnosis of coronary artery disease. *Am. J. Med.* 2002; 112: 290-7.
- Yuan JW, Wang YT, Lu CZ. Coronary arteriography in the diagnosis results and prognosis analysis of suspected coronary artery disease in patients with normal SPET myocardial perfusion imaging. *Hell J Nucl Med*. 2015; 18 (3): 215-21.
- Sharaf B, Wood T, Shaw L, et al. Adverse outcomes among women presenting with signs and symptoms of ischemia and no obstructive coronary artery disease: findings from the National Heart, Lung, and Blood Institute sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) angiographic core laboratory. *Am Heart J*. 2013; 166: 134-41. DOI: 10.1016/j.ahj.2013.04.002.
- Nakanishi R, Gransar H, Slomka P, et al. Predictors of high-risk coronary artery disease in subjects with normal SPECT myocardial perfusion imaging. *J Nucl Cardiol*. 2016; 23 (3): 530-41. DOI: 10.1007/s12350-015-0150-3.
- Douglas PS, Daubert MA. Diagnostic accuracy of noninvasive testing: necessary but insufficient. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2015; 8(3). pii: e003138. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.115.003138.
- Smeeth L, Skinner JS, Ashcroft J, et al. Chest Pain Guideline Development Group. NICE clinical guideline: chest pain of recent onset. *Br J Gen Pract*. 2010 Aug; 60 (577): 607-10. DOI: 10.3399/bjgp10X515124.
- Nielsen LH, Ortner N, Nørgaard BL, et al. The diagnostic accuracy and outcomes after coronary computed tomography angiograph vs. conventional functional testing in patients with stable angina pectoris: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2014; 15 (9): 961-71. DOI: 10.1093/ehjci/jeu027.
- Neglia D, Rovai D, Caselli C, et al. EVINCI Study Investigators. Detection of significant coronary artery disease by non-invasive anatomical and functional imaging. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2015; 8: e002179.
- Lee H, Yoon YE, Park JB, et al. The Incremental Prognostic Value of Cardiac Computed Tomography in Comparison with Single-Photon Emission Computed Tomography in Patients with Suspected Coronary Artery Disease. *PLoS One*. 2016; 11 (8): e0160188. DOI: 10.1371/journal.pone.0160188.

ЗНАЧЕНИЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ М1 И М2 ПОЛЯРИЗАЦИИ МОНОЦИТОВ-МАКРОФАГОВ КРОВИ В ОЦЕНКЕ РИСКА РАЗВИТИЯ АТЕРОСКЛЕРОЗА ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА ПО СРАВНЕНИЮ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Галстян К. О.¹, Недосугова Л. В.¹, Никифоров Н. Г.², Колмычкова К. И.³, Кириченко Т. В.³, Собенин И. А.²

Цель. Определение фенотипов провоспалительной (М1) и противовоспалительной (М2) активации моноцитов крови у больных сахарным диабетом 2 типа (СД 2) в сравнении с пациентами с ишемической болезнью сердца (ИБС).

Материал и методы. Обследовано 55 пациентов с ИБС, из которых у 28 пациентов (11м/17ж) при поступлении в клинику впервые был выявлен СД 2, (уровень HbA_{1c} 9,7%, SD=2,4), ранее не получавших сахароснижающую терапию, и 27 больных с ИБС (20м/7ж), без нарушений углеводного обмена. В качестве контроля обследовано 50 здоровых лиц без нарушений углеводного и липидного обмена. Методом иммуноферментного анализа (ИФА) определяли провоспалительную активацию моноцитов по спонтанной и индуцированной интерфероном гамма (ИФН-γ) секреции провоспалительного цитокина фактора некроза опухоли альфа (ФНО-α), и противовоспалительную активацию моноцитов по спонтанной и индуцированной интерлейкином-4 (ИЛ-4) секреции противовоспалительного цитокина CCL18.

Результаты. Выявлена повышенная способность моноцитов крови больных СД 2 к секреции как провоспалительного, так и противовоспалительного цитокинов в сравнении с контролем и пациентами с ИБС. Базальная секреция ФНО-α была выше контрольного уровня в 2,8 раз, стимулированная секреция была выше в 2,2 раза. Показатели базальной и стимулированной секреции ФНО-α у пациентов с ИБС были достоверно ниже контроля. Выявлена положительная корреляция между уровнем HbA_{1c} и базальной секрецией ФНО-α. Базальная и стимулированная секреция противовоспалительного цитокина CCL18 у пациентов с СД 2 была достоверно выше контрольного уровня и составила 28 пг/мл (SD=3) и 1158 (SD=68) пг/мл культуральной среды, соответственно, а у пациентов с ИБС эти показатели были ниже контрольного уровня и составили 0,26 пг/мл (SD=0,14) и 65 (SD=33) пг/мл, соответственно.

Заключение. При СД 2 отмечается дисбаланс М1/М2 активации моноцитов по сравнению с контролем и ИБС, что указывает на избыточную активацию по провоспалительному фенотипу.

Российский кардиологический журнал 2017, 12 (152): 21–25

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-12-21-25>

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, атеросклероз, ИБС, М1/М2 активация моноцитов, воспаление, окислительный стресс.

¹ФГАОУ Первый Московский Государственный Медицинский Университет им. И. М. Сеченова Минздрава России, Москва; ²ФГБУ Научный Медицинский Исследовательский Центр Кардиологии Минздрава России, Москва; ³АНО НИИ Атеросклероза РАЕН, Москва, Россия.

Галстян К. О.* — аспирант кафедры эндокринологии, Недосугова Л. В. — д.м.н., доцент, профессор кафедры эндокринологии, Никифоров Н. Г. — м.н.с. лаборатории медицинской генетики, Колмычкова К. И. — м.н.с., Кириченко Т. В. — к.м.н., н.с., Собенин И. А. — д.м.н., в.н.с. лаборатории медицинской генетики.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

karin_777@mail.ru

ИБС — ишемическая болезнь сердца, СД 2 — сахарный диабет 2 типа, HbA_{1c} — гликированный гемоглобин, ФНО-α — фактор некроза опухоли-альфа, CCL18 — противовоспалительный цитокин, NF-κB — ядерный фактор каппа-В.

Рукопись получена 17.10.2017

Рецензия получена 20.10.2017

Принята к публикации 27.10.2017

SIGNIFICANCE OF M1 AND M2 POLARIZATION OF MONOCYTES-MACROPHAGES IN THE BLOOD FOR ATHEROSCLEROSIS RISK ASSESSMENT IN TYPE 2 DIABETES COMPARING WITH CORONARY HEART DISEASE

Galstyan K. O.¹, Nodosugova L. V.¹, Nikiforov N. G.², Kolmychkova K. I.³, Kirichenko T. V.³, Sobenin I. A.²

Aim. To assess the phenotypes of proinflammatory (M1) and anti-inflammatory (M2) activation of blood monocytes in type 2 diabetes (DM2) comparing to coronary heart disease patients (CHD).

Material and methods. Totally, 55 CHD patients assessed, of those 28 (11M/17F) were first time diagnosed with DM2 at current hospitalization (HbA_{1c} level 9,7% SD=2,4), not taking previously any glucose lowering therapy; and 27 patients with CHD (20M, 7F), with no glucose metabolism disorders. By immune enzyme assay method (IEA) proinflammatory monocyte activation was evaluated by spontaneous and interferon gamma (IFN-γ) induced secretion of proinflammatory cytokine tumour necrosis factor alpha (TNF-α), and anti-inflammatory activation of monocytes by spontaneous and interleukin-4 (IL-4) induced secretion of anti-inflammatory cytokine CCL18.

Results. There was found an increased ability of monocytes in DM2 patients to secrete pro- and anti-inflammatory cytokines comparing to the controls and CHD patients. Basal TNF-α secretion was higher than control level 2,8 times, and stimulated — 2,2 times. Values of the basal and stimulated TNF-α secretion in CHD patients were significantly lower than in controls. There was positive correlation of HbA_{1c} level and basal secretion of TNF-α. Basal and stimulated secretion of anti-

inflammatory cytokine CCL18 in DM2 patients was significantly higher than control level — 28 pg/mL (SD=3) and 1158 (SD=68) pg/mL of the cultural medium, respectively, and in CHD patients these parameters were lower than the control level — 0,26 pg/mL (SD=0,14) and 65 (SD=33) pg/mL, respectively.

Conclusion. In DM2 there is disbalance of M1/M2 activation of monocytes comparing to controls and CHD, that points on overactivation by proinflammatory phenotype.

Russ J Cardiol 2017, 12 (152): 21–25

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-12-21-25>

Key words: type 2 diabetes, atherosclerosis, CHD, M1/M2 monocyte activation, inflammation, oxidative stress.

¹ I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health, Moscow; ²Scientific Medical Research Center of Cardiology of the Ministry of Health, Moscow; ³ANO SRI of Atherosclerosis of RANS, Moscow, Russia.

Рост распространенности сахарного диабета 2 типа (СД 2) на земном шаре приобрел характер “неинфекционной эпидемии” и, согласно прогнозу, число больных СД 2 должно составить 642 млн человек к 2040г [1]. СД 2 является фактором риска для развития сердечно-сосудистой патологии, а кардио-васкулярная летальность больных с СД 2 в 3-4 раза превышает таковую в общей популяции [2]. Одной из причин выраженного поражения сосудистого русла в настоящее время считают гипергликемию. Мета-анализ 20 различных исследований, включавших 95783 пациентов, наблюдаемых в течение 12 лет, позволил сделать вывод о том, что глюкоза является таким же фактором риска для развития атеросклероза и острой сердечно-сосудистой летальности, как и уровень общего холестерина и артериального давления [3].

Вероятно, существенное влияние на прогрессирование атеросклероза оказывает чрезмерное образование активных форм кислорода (в митохондриях при окислении глюкозы в условиях гипергликемии [4]. Показано, что у пациентов с СД 2 по сравнению со здоровыми субъектами наблюдалась 10-25-кратная окислительная модификация липопротеинов [5]. Макрофаги, захватывающие модифицированные липопротеины низкой плотности через рецепторы-поглотители, накапливают липиды и становятся пенистыми клетками, участвующими в атерогенезе [6].

Признаки локального и системного неспецифического воспалительного процесса при атеросклерозе выявляются на самых ранних этапах развития сосудистых поражений [7]. Повышенное окисление липопротеинов низкой плотности способствует их диффузии в субэндотелиальное пространство и активации ядерного фактора каппа-В (NF-κB) за счет взаимодействия со сквенджер-подобными рецепторами. Этот процесс приводит к образованию медиаторов воспаления [8]. Активация NF-κB также запускает генетические программы, необходимые для разрешения воспаления. Недавние исследования показали взаимосвязь между прогрессированием атеросклеротической бляшки и соотношением провоспалительных (M1) и противовоспалительных (M2) активированных макрофагов [9]. Вопрос о поляризации макрофагов при СД 2 остается открытым. В связи с этим, нами была изучена спонтанная и индуцированная секреция провоспалительного цитокина фактора некроза опухоли альфа (ФНО-α) и противовоспалительного цитокина CCL18 моноцитами крови больных с впервые выявленным СД 2 в сравнении с больными ишемической болезнью сердца (ИБС).

Материал и методы

Первичную культуру моноцитов человека получали из периферической крови 55 больных с ИБС, из которых у 28 человек (11 мужчин, 17 женщин) при

поступлении в клинику был выявлен СД 2, а также 27 больных ИБС (20 мужчин, 7 женщин) без нарушений углеводного обмена. Диагноз ИБС был установлен в соответствии с рекомендациями Российского кардиологического общества. Диагноз СД 2 устанавливался согласно критериям ВОЗ 1999г. В качестве контрольной группы обследовали 50 здоровых добровольцев (25 мужчин, 25 женщин), сравнимых с обследованными пациентами по возрасту, без нарушений углеводного и липидного обмена. При включении в исследование ни у одного из пациентов не отмечалось клинических симптомов системного воспаления. Исследование было одобрено местным комитетом по этике и было проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией. Письменное информированное согласие было получено от всех пациентов. Клинико-лабораторные характеристики каждой из обследованных групп представлены в таблице 1.

Уровень гликемии в сыворотке крови определяли гексокиназным методом. Уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) в эритроцитах определяли методом иммуноингибирования на приборе Beckman CoulterAU 680.

В качестве антикоагулянта использовали раствор цитрата натрия. Из образцов крови удаляли плазму и доводили изотоническим фосфатным буфером до первоначального объема. Для получения чистой популяции моноцитов проводили магнитную сепарацию CD14-положительных клеток с использованием парамагнитных наночастиц, конъюгированных с антителами к CD14. Раствор парамагнитных наночастиц добавляли к образцу крови в количестве 50 мкл на 10 мл крови и инкубировали 30 минут. Далее образец наносили на колонку для магнитной сепарации, после чего связавшиеся на колонке CD14+ моноциты вымывали из колонки и переносили в культуру. Этот подход позволял получать клеточную популяцию, содержащую не менее 95% моноцитов.

Полученные клетки ресуспендировали в концентрации 10⁶ клеток/мл в среде “X-vivo 10”. Полученную суспензию клеток распределяли в 24-луночный планшет из расчета 1x10⁶ клеток на лунку. Клетки культивировали при 37⁰ С и 5% CO₂ в CO₂-инкубаторе.

Функциональный анализ активации моноцитов заключался в измерении концентраций цитокинов, секретируемых клетками в стандартных условиях в ответ на провоспалительную стимуляцию интерфероном-гамма (ИФН-γ) в концентрации 100 нг/мл или противовоспалительную стимуляцию интерлейкином-4 (ИЛ-4) в концентрации 10 нг/мл. Секрецию ФНО-α расценивали как маркер провоспалительной активации моноцитов, а секрецию CCL18 — как маркер противовоспалительной активации. Концентрации ФНО-α и CCL18 в культуральной среде измеряли твердофазным иммуоферментным анализом через 1 и 6 дней после стимуляции моноцитов, соответственно.

Таблица 1

Клинико-лабораторные данные обследованных групп

Параметры n (M±SD)	Больные с СД 28 (M±SD)	Больные с ИБС 27 (M±SD)	Здоровые 50 (M±SD)	p 28/27
Возраст	62 (SD=11,7)	67 (SD=6,7)	60 (SD=9)	0,892
Пол (м/ж)	11/7	20/7	25/25	
HbA _{1c} %	9,7 (SD=2,4)	5,04 (SD=0,36)	5,2 (SD=0,28)	0,000
ИМТ кг/м ²	32,1 (SD=4,3)	28,2 (SD=5,01)	27,5 (SD=2,2)	0,002
ОХ, ммоль/л	5,0 (SD=1,2)	5,6 (SD=1,0)	4,7 (SD=0,45)	0,061
ТГ, ммоль/л	1,6 (SD=0,5)	0,98 (SD=1,8)	0,94 (SD=0,18)	0,001

Сокращения: HbA_{1c} — гликированный гемоглобин, ИМТ — индекс массы тела, ОХ — общий холестерин, ТГ — триглицериды.

Таблица 2

Показатели секреции ФНО-α и CCL18 культивируемыми макрофагами

Группы/N	ФНО-α пг/мл (M±SD)		CCL18 пг/мл (M±SD)	
	Базальный	Стимулированный	Базальный	Стимулированный
1. Контроль/50	270±75	378±92	0,21±0,2	455±83
2. СД/28	750±92 (p2 vs p1=0,005)	1571±111 (p2 vs p1=0,05)	28±3 (p2 vs p1=0,001)	1158±68 (p2 vs p1=0,001)
3. ИБС/27	151±70 (p3 vs p1=0,05) (p3 vs p2=0,000)	139±51 (p3 vs p1=0,05) (p3 vs p2=0,000)	0,26±0,14 (p3 vs p1=0,001) (p3 vs p2=0,000)	65±33 (p3 vs p1=0,001) (p3 vs p2=0,000)

Статистическую обработку проводили с использованием пакета SPSS (SPSS Inc., США). Достоверными считали различия при 95% вероятности безошибочного прогноза.

Результаты

Как следует из данных, представленных в таблице 1, достоверные различия между обследованными группами отмечались в уровне HbA_{1c}, триглицеридов и индекса массы тела, что вполне объяснимо наличием у пациентов не леченного СД 2, характеризующегося инсулинорезистентностью и избыточной массой тела.

По данным, представленным в таблице 2, базальная секреция ФНО-α культивируемыми моноцитами-макрофагами из крови здоровых лиц составила 270 пг/мл культуральной среды (SD=75). Базальная секреция ФНО-α культивируемыми моноцитами-макрофагами из крови больных СД 2 достоверно (в 2,78 раза) выше и составила 750 пг/мл культуральной среды (SD=159), p<0,05. Напротив, базальная секреция ФНО-α моноцитами-макрофагами из крови больных ИБС была достоверно (в 1,79 раза) ниже и составила 151 пг/мл культуральной среды. Стимулированная ИФН-γ секреция ФНО-α моноцитами-макрофагами здоровых лиц составила 378 пг/мл культуральной среды (SD=92), у больных СД 2 — 1571 пг/мл культуральной среды (SD=111); у пациентов с ИБС не отмечалось какой-либо стимуляции секре-

ции ФНО-α ИФН-γ; стимулированная секреция этого цитокина у них составила 139 пг/мл культуральной среды (SD=51), и достоверные различия между здоровыми и больными сохранялись (p<0,05). У здоровых лиц стимуляция культивируемых клеток ИФН-γ приводила к 1,4-кратному, а у больных СД 2 — к 2,2-кратному повышению секреции ФНО-α; различия по способности клеток к стимулированному ответу при провоспалительной поляризации моноцитов-макрофагов периферической крови были достоверными (p<0,05). У больных с ИБС, напротив, отмечено снижение провоспалительной поляризации моноцитов-макрофагов периферической крови. Моноциты пациентов с ИБС характеризовались особенно низкой степенью базальной секреции ФНО-α (табл. 2). Более того, моноциты не обладали способностью активироваться в ответ на провоспалительные стимулы.

В данном исследовании мы также оценили связь между уровнем HbA_{1c} у пациентов с СД 2 и способностью их моноцитов к активации. Полученные данные показали, что существует явная тенденция к прямой связи между уровнем HbA_{1c} и базальной секрецией моноцитов ФНО-α (рис. 1).

При анализе противовоспалительной активности моноцитов-макрофагов периферической крови по уровню секреции противовоспалительного цитокина CCL18 мы получили подобные результаты. Базальная и стимулированная секреция этого цито-

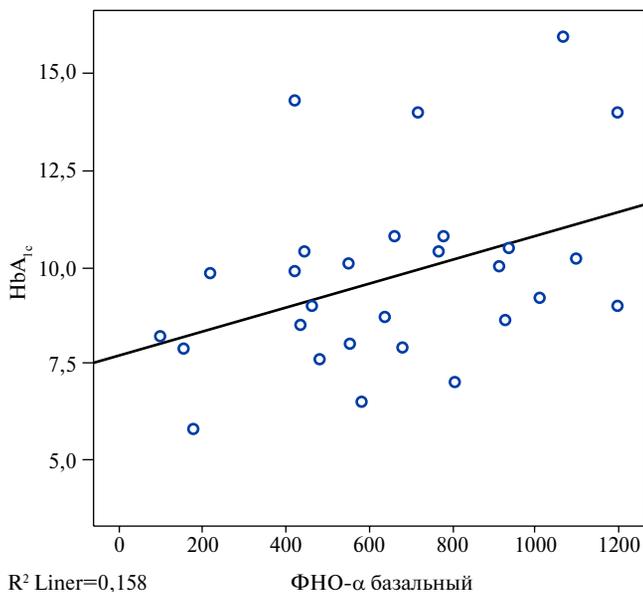


Рис. 1. Корреляция HbA_{1c} и ФНО-α у больных СД 2.

кина у больных с СД 2 были достоверно выше контрольного уровня и составили 28 пг/мл (SD=3) и 1158 (SD=68) пг/мл культуральной среды, соответственно. У пациентов с ИБС эти показатели были ниже контрольного уровня и составили 0,26 пг/мл (SD=0,14) и 65 (SD=33) пг/мл, соответственно.

Обсуждение

Сахарный диабет характеризуется ускоренным развитием атеросклероза, что приводит к 3-4-кратному повышению сердечно-сосудистой летальности у пациентов с диабетом в сравнении с общей популяцией. Общепризнанным механизмом развития атеросклероза является теория дислипидемии. В частности, рассматривается роль модифицированных липопротеинов низкой плотности, повышение окисляемости которых способствует их интернализации в сосудистую стенку, запуская процесс прогрессирования атеросклероза. Ранее было показано, что окислительный стресс, развивающийся в условиях гипергликемии, способствует предатерогенной липидной инфильтрации сосудистой стенки за счет повышения окисляемости липопротеидов, с последующим их захватом модифицированными макрофагами [5].

Известно, что метаболический синдром, при котором существенно повышен риск развития СД 2, характеризуется хроническим системным воспалением, однако механизмы его развития во многом остаются неясными. В ответ на развитие ожирения в адипоцитах и эндотелиальных клетках активируются классические воспалительные процессы, снижая чувствительность к инсулину и способствуя развитию СД 2 и сосудистых осложнений. В свою очередь, нарастание гипергликемии и гиперинсулинемии, провоцируя

окислительный стресс, вызывают множественные воспалительные реакции. Это сопровождается повышением провоспалительных маркеров у пациентов с СД 2 и метаболическим синдромом [10]. Одним из ключевых аспектов хронического воспаления является поляризация моноцитов/макрофагов по классическому провоспалительному М1-фенотипу. На сегодняшний день фенотипы поляризации макрофагов у больных СД 2 являются слабо изученными. В настоящем исследовании мы попытались изучить баланс М1 и М2 моноцитов у не леченных больных СД 2 в сравнении со здоровыми лицами и пациентами, страдающими ИБС. Мы получили значительное повышение активности М1-моноцитов у пациентов с впервые выявленным СД 2 в сравнении с контролем, что проявлялось достоверным (в 2,7 раза) повышением секреции ими провоспалительного цитокина ФНО-α как в базальном, так и стимулированном состоянии. Такая выраженная поляризация моноцитов по провоспалительному пути может быть связана с активизацией многих транскрипционных факторов, среди которых ведущим считается ядерный фактор каппа-В (NFκB). Активизация NFκB при СД 2 объясняется процессами самоокисления глюкозы по альтернативным путям в результате избыточного образования активных форм кислорода, приводящих к развитию окислительного стресса [11]. Блокада гликолиза на стадии триозофосфатов повышает образование альфа-глицерол-фосфата — предшественника образования диацилглицерола, повышающего активность протеинкиназы С (ПКС) [12]. Именно ПКС ответственна за активизацию NFκB способствующего повышению адгезии моноцитов к сосудистой стенке и их дифференцировке в макрофаги. Вместе с тем, образующиеся в условиях гипергликемии конечные продукты неферментного гликирования (КПНГ), подавляют противовоспалительную активность ядерных рецепторов PPARγ [13], что доказывается выраженным противовоспалительным эффектом агонистов PPARγ [14].

Мы выявили прямую корреляцию между уровнем HbA_{1c} и ФНО-α у пациентов с впервые выявленным СД 2 (рис. 1).

Наряду с этим, нами отмечено и повышение секреции противовоспалительного цитокина CCL18 моноцитами/макрофагами пациентов с СД 2, однако отношение цитокинов ФНО-α/CCL18, отражающих активацию М1 и М2 стимулированных макрофагов было значительно выше по сравнению с контролем (1,35 против 0,83). Данный факт согласуется с результатами Fadini GP, et al. [15], и свидетельствует о снижении противовоспалительной активности М2-моноцитов у пациентов с СД 2.

В группе пациентов, страдающих ИБС, мы, напротив, получили снижение провоспалительной поляризации, достоверно ($p < 0,05$) ниже уровня контроля, а в сравнении с пациентами с СД 2 базальная секре-

ция провоспалительного цитокина ФНО- α была в 4,17 ($p < 0,001$) раза ниже. При этом, не отмечено стимуляции секреции этого цитокина ИФН- γ у пациентов с ИБС. Секреция противовоспалительного цитокина CCL18 при ИБС также была ниже уровня контроля и больных с СД 2 (табл. 2), при этом, соотношение цитокинов ФНО- α /CCL18, отражающих активацию M1 и M2 стимулированных макрофагов, было значительно выше как относительно контроля (2,1 против 0,83), так и относительно группы больных с СД 2 (2,1 против 1,4). Данный факт согласуется с данными мировой литературы [16] и подтверждает широко распространенную воспалительную теорию атеросклероза.

Вместе с тем, выявленное нами резкое повышение секреции провоспалительного цитокина ФНО- α у больных СД 2 не только в сравнении с контролем, но и более значимое в сравнении с больными с ИБС, свидетельствует о превалировании иммунного воспаления у пациентов с СД 2. Данный факт может быть связан не только с более выраженным окислительным стрессом в условиях гипергликемии, но и с наличием ожирения в данной группе пациентов, для которого также характерно развитие хронического вялотекущего воспаления.

Следует также отметить возможность влияния вариантов митохондриального генома на профили активации моноцитов-макрофагов и, соответственно, на функциональную активность клеток. Известно, что некоторые варианты митохондриальной ДНК

(мтДНК) по-разному ассоциированы с риском развития атеросклероза и СД 2.

Недавно было показано, что проатеросклеротические мутации мтДНК m.1811A>G, m.9477G>A, m.14459G>A, m.1555A>G, m.12315G>A коррелируют со степенью восприимчивости моноцитов к активации по провоспалительному фенотипу, а мутация m.9477G>A обратно коррелирует с данным показателем и более характерна для моноцитов с низкой степенью активируемости. Возможно, мутации мтДНК могут вызывать митохондриальную дисфункцию, что, в свою очередь, может привести к изменениям активности макрофагов как при сахарном диабете, так и при атеросклерозе.

Заключение

При СД 2 отмечается дисбаланс M1/M2 моноцитов по сравнению с контролем и ИБС, указывающий на избыточную активацию клеток по провоспалительному фенотипу. Корреляция секреции провоспалительного цитокина ФНО- α с уровнем HbA_{1c} свидетельствует о ведущей роли гипергликемии в инициации окислительного стресса, обуславливающего прогрессирование сосудистой патологии и бурное прогрессирование атеросклероза при сахарном диабете.

Благодарности. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 14-14-01038).

Литература

1. IDF diabetes atlas — 7th edition 2015 //diabetes atlas.org
2. Kanter JE, Bornfeldt KE. Inflammation and diabetes accelerated atherosclerosis: myeloid cell mediators. Trends in Endocrinology and Metabolism 2013; 24 (3): 137-44. DOI: 10.1016/j.tem.2012.10.002.
3. Coutinho M, Gerstein HC, Wang Y, Yusuf S. The relationship between glucose and incident of cardiovascular events: a metaregression analysis of published data from 20 studies of 93,7883 individuals followed for 12,5 years. Diabetes Care 1999; 22: 233-40.
4. Prasad A, Bekker P, Tsimikas S. Advanced glycation end products and diabetic cardiovascular disease. Cardiology in Review, 2012; 20, 4: 177-83. DOI: 10.1097/CRD.0b013e318244e57c.
5. Lankin VZ, Tikhaze AK. Free Radical Processes Play an Important Role in the Etiology and Pathogenesis of Atherosclerosis and Diabetes. Kardiologiya 2016; 56 (12): 97-105. DOI: 10.18565/cardio.2016.12.97-105 (In Russ.). Ланкин В.З., Тихазе А.К. Важная роль свободнорадикальных процессов в этиологии и патогенезе атеросклероза и сахарного диабета. Кардиология 2016; 56 (12): 97-105.
6. Lavi S, McConnell JP, Rihal CS, et al. Local production of lipoprotein-associated phospholipase A2 and lysophosphatidylcholine in the coronary circulation: association with early coronary atherosclerosis and endothelial dysfunction in humans. Circulation 2007; 115 (21): 2715-21. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.671420.
7. Ley K, Miller YI, Hedrick CC. Monocyte and macrophage dynamics during atherogenesis. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2011; 31: 1506-16. DOI: 10.1161/ATVBAHA.110.221127.
8. Kauppinen A, Suuronen T, Ojala J, et al. Antagonistic crosstalk between NF- κ B and SIRT1 in the regulation of inflammation and metabolic disorders. Cell Signal. 2013 Oct; 25 (10): 1939-48. DOI: 10.1016/j.cellsig.2013.06.007.
9. Adamson S, Leitinger N. Phenotypic modulation of macrophages in response to plaque lipids. Curr Opin Lipidol. 2011; 22: 335-42. DOI: 10.1097/MOL.0b013e32834a97e4.
10. Osborn O, Olefsky JM. The cellular and signaling network linking the immune system and metabolism in disease. NatMed 2012; 18 (3): 363-74. DOI: 10.1038/nm.2627.
11. Stirban A, Gawlowski T, Roden M. Vascular effects of advanced glycation end products: clinical effects and molecular mechanisms. Mol Metab. 2013 Dec 7; 3 (2): 94-108. DOI: 10.1016/j.molmet.2013.11.006.
12. Das Evcimen N, King GL. The role of protein kinase C activation and the vascular complications of diabetes. Pharmacol Res. 2007; 55 (6): 498-510. DOI: 10.1016/j.phrs.2007.04.016.
13. Xian J, Tongqing Y, Zhong'e Zh, et al. Advanced Glycation End Products Enhance Macrophages Polarization into M1 Phenotype through Activating RAGE/NF- κ B Pathway. Hindawi Publishing Corporation BioMed Research International 2015; Volume 2015, Article ID 732450, 12 pages. DOI: http://dx.doi.org/10.1155/2015/732450.
14. Bouhlel MA, Derudas B, Rigamonti E, et al. PPAR γ Activation Primes Human Monocytes into Alternative M2 Macrophages with Anti-inflammatory Properties. Cell Metabolism 2007; 6: 137-43. DOI: 10.1016/j.cmet.2007.06.010.
15. Fadini GP, de Kreutzenberg SV, Boscaro E, et al. An unbalanced monocyte polarisation in peripheral blood and bone marrow of patients with type 2 diabetes has an impact on microangiopathy. Diabetologia 2013; 56: 1856-66. DOI: 10.1007/s00125-013-2918-9.
16. Ley K, Miller YI, Hedrick CC. Monocyte and macrophage dynamics during atherogenesis. Arterioscler Thromb Vasc Biol., 2011; 31 (7): 1506-16. DOI: 10.1161/ATVBAHA.110.221127.

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ КОЭФФИЦИЕНТА АНИЗОТРОПИИ ЭРИТРОЦИТОВ У ПАЦИЕНТОВ, ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ ПО ПОВОДУ ОСТРОЙ ДЕКОМПЕНСИРОВАННОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Костенко В. А.¹, Ситникова М. Ю.², Скородумова Е. А.¹, Скородумова Е. Г.¹, Федоров А. Н.¹

Цель. Оценить роль коэффициента анизотропии эритроцитов (RDW) в качестве предиктора неблагоприятного исхода при острой декомпенсации хронической сердечной недостаточности (ОДХСН).

Материал и методы. Обследовано 422 пациента в возрасте от 37 до 82 лет (средний возраст 66,8±2,3 года), госпитализированных по поводу ОДХСН ишемической этиологии со сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ). Всем наблюдавшимся исследовали рутинные лабораторные показатели, в том числе коэффициент вариации анизотропии эритроцитов и стандартное отклонение коэффициента анизотропии эритроцитов (RDW-CV и RDW-SD), С-реактивный белок (СРБ), а также мозговой натрийуретический пептид (МНУП). Инструментальные методы включали эхокардиографию в М- и В-режимах с измерением ФВЛЖ. Последующее наблюдение через 24 месяца осуществляли посредством телефонного контакта с больным или его родственниками по специально разработанному опроснику.

Результаты. При поступлении больных в стационар средние показатели RDW-CV составили 16,3±2,9%, при выписке — 16,7±3,3%, а RDW-SD — 48,7±7,3 фл и 53,6±8,7 фл, соответственно. Т-тест для связи этих показателей с летальным исходом выявил, что лишь показатель RDW-SD продемонстрировал статистическую значимость ($p=0,045$) для периода 24 месяца после выписки. Разделили основную группу на две подгруппы — А (RDW-SD <46,5 фл ($n=173$)), и Б (RDW-SD ≥46,5 фл ($n=249$)). В отношении неблагоприятного исхода при сравнении подгрупп Т-критерий Стьюдента составил 6,9 ($p=0,0001$). Выявлена прямая корреляционная связь средней силы содержания гемоглобина ($r=0,53$, $p<0,05$), креатинина ($r=0,55$, $p<0,05$) и С-реактивного белка (СРБ) ($r=0,35$; $p>0,05$), отрицательная связь ФВЛЖ ($r=-0,54$, $p<0,05$) с уровнем RDW-SD.

Заключение. У больных с ОДХСН более существенным, по сравнению с показателем RDW-CV, в отношении прогноза является показатель RDW-SD, значения которого положительно коррелируют с уровнем СРБ, гемоглобина, креатинина, а также имеют отрицательную связь с ФВЛЖ. Показатель RDW-SD, превышающий 46,5 фл, вне зависимости от других факторов достоверно прогнозирует увеличение летальности у пациентов, перенесших ОДХСН.

Ключевые слова: острая декомпенсация, сердечная недостаточность, двухлетнее наблюдение, негативный прогноз, RDW-SD.

¹ГБУ Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе, Санкт-Петербург; ²ФГБУ СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия.

Костенко В.А.* — к.м.н., руководитель отдела неотложной кардиологии и ревматологии, Ситникова М.Ю. — профессор д.м.н., руководитель отдела сердечной недостаточности, Скородумова Е.А. — к.м.н., с.н.с. отдела неотложной кардиологии и ревматологии, Скородумова Е.Г. — м.н.с. отдела неотложной кардиологии и ревматологии, Федоров А.Н. — врач-кардиолог отдела неотложной кардиологии и ревматологии.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): victor.kostenko@hotmail.com

МНУП — мозговой натрийуретический пептид, ОДХСН — острая декомпенсация хронической сердечной недостаточности, ОЧН — острая сердечная недостаточность, ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии, САД — систолическое артериальное давление, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, СРБ — С-реактивный белок, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии, ФВЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФК СН — функциональный класс сердечной недостаточности, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, RDW — коэффициент анизотропии эритроцитов, RDW-CV — коэффициент вариации анизотропии эритроцитов, RDW-SD — стандартное отклонение коэффициента анизотропии эритроцитов.

Рукопись получена 03.03.2017

Рецензия получена 22.05.2017

Принята к публикации 25.07.2017

Российский кардиологический журнал 2017, 12 (152): 26–30

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-12-26-30>

PREDICTIVE VALUE OF ERYTHROCYTE ANISOTROPY COEFFICIENT IN PATIENTS HOSPITALIZED FOR ACUTELY DECOMPENSATED CHRONIC HEART FAILURE

Kostenko V. A.¹, Sitnikova M. Yu.², Skorodumova E. A.¹, Skorodumova E. G.¹, Fedorov A. N.¹

Aim. To evaluate the role of erythrocyte anisotropy (RDW) coefficient as a predictor of adverse outcome in acutely decompensated chronic heart failure (ADCHF).

Material and methods. Totally, 422 patients, age 37-82 y.o. (mean 66,8±2,3 y.o.) investigated, who had been hospitalized for ADCHF of ischemic origin with decreased ejection fraction (EFLV). All participants underwent routine tests, including the coefficient of erythrocyte anisotropy variation (RDW-CV, RDW-SD), C-reactive peptide (CRP) and brain natriuretic peptide (BNP). Instrumental methods included echocardiography in M- and B-regimens with EFLV measurement. Follow-up in 24 months was done via phone calls with the patient or relatives, and original questionnaire.

Results. At admittance, mean values of RDW-CV were 16,3±2,9%, at discharge — 16,7±3,3%; RDW-SD — 48,7±7,3 fL and 53,6±8,7 fL, respectively. T-test for the relation of these two parameters with fatal outcome showed that only RDW-SD is significantly ($p=0,045$) relevant, for the period 24 months post discharge. Main group was separated to two subgroups — А (RDW-SD <46,5 fL ($n=173$)), and В (RDW-SD ≥46,5 fL ($n=249$)). In aspect of the adverse outcome, group comparison with T-criteria by Student was 6,9 ($p=0,0001$). There was direct correlation of average strength between hemoglobin contents ($r=0,53$, $p<0,05$), creatinine

($r=0,55$, $p<0,05$) and C-reactive protein (CRP) ($r=0,35$; $p>0,05$), negative correlation for EFLV ($r=-0,54$, $p<0,05$) with RDW-SD.

Conclusion. In ADCHF patients the RDW-SD parameter seems to be more significant than RDW-CV in relevance to prediction, and its values correlate with CRP, hemoglobin, creatinine, as negatively also correlate with EFLV. The RDW-SD value higher than 46,5 fL, regardless the other factors, significantly predicts the increase of patients mortality after ADCHF.

Russ J Cardiol 2017, 12 (152): 26–30

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-12-26-30>

Key words: acute decompensation, heart failure, two year follow-up, negative prognosis, RDW-SD.

¹ I. I. Dzhanelidze Institute of Emergency Medical Care, Saint-Petersburg; ² Federal Almazov North-West Medical Research Centre of the Ministry of Health, Saint-Petersburg, Russia.

Острая декомпенсация хронической сердечной недостаточности (ОДХСН) в последние годы рассматривается как одна из форм острой сердечной недостаточности (ОСН), которая встречается наиболее часто, и представляет собой самостоятельный синдром, включающий в себя целый комплекс иммунонейрогормональных изменений, определяющих клиническую симптоматику и прогноз пациентов, перенесших данное состояние [1-3].

Прогноз жизни для таких больных неблагоприятен: однолетняя летальность, по данным отечественных и зарубежных исследований, составляют 12-25%, в подгруппе пациентов с гипотонией — до 46%, причем до 50% пациентов погибает внезапно, либо вследствие очередного эпизода ОДХСН, либо в результате развития фатальной желудочковой аритмии [2, 4-6].

Актуальным в связи с этим является поиск новых прогностических факторов ОДХСН. Все маркеры хронической сердечной недостаточности (ХСН), в том числе и в период ее декомпенсации, разделяют на несколько групп: гемодинамические, клинические, функциональные, метаболические, системно-воспалительные, определяющие степень миокардиального фиброза [7-10]. Некоторые из них сочетают несколько черт. Среди последних в настоящее время стали выделять коэффициент анизотропии или ширину распределения эритроцитов RDW, который представлен двумя показателями: RDW-SD и RDW-CV, определяемый как стандартное отклонение, деленное на средний объем эритроцитов, выраженный в процентах [8, 9, 11].

Первые данные о возможности использования RDW как прогностического фактора были получены у пациентов, принимавших участие в исследовании CHARM (Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity). В нем RDW был отмечен как независимый маркер общей смертности пациентов с сердечной недостаточностью [12]. Этот параметр прост и широко определяется в рамках стандартной гемограммы на современных анализаторах, однако невыясненным остается ряд вопросов, в частности, патогенез изменений RDW при ОДХСН. Также нужно отметить, что в исследованиях мало уделялось внимания изучению клинических исходов при повышении RDW, вместе с тем ряд публикаций, посвященных этому вопросу, появился в течение последнего года [8, 11]. Ранее данный показатель рассматривался главным образом в ситуации компенсированной ХСН, причем, в основном его вариант RDW-CV. Нами предпринята попытка оценить значение не только RDW-CV, но и RDW-SD у пациентов с ОДХСН во взаимосвязи с данными эхокардиографического и биохимического контроля.

Цель исследования — оценить роль RDW-CV и RDW-SD в качестве предикторов неблагоприятного исхода при ОДХСН.

Материал и методы

В исследование было включено 422 пациента в возрасте от 37 до 82 лет (средний возраст $66,8 \pm 2,3$ года) с ОДХСН, находившихся на лечении в кардиологическом отделении многопрофильного стационара. В исследование не включали пациентов с острым коронарным синдромом, декомпенсированными пороками сердца, злокачественными новообразованиями, острыми или находящимися в стадии обострения хроническими инфекционными заболеваниями или иными, помимо ХСН, причинами, способными значимо повышать RDW в плазме крови. Гендерное распределение исследуемых больных: 219 пациента мужского пола, 203 — женского. Диагноз ОДХСН устанавливался на основании типичной клинической картины (как минимум два из следующих признаков — одышка, соответствующая III-IV функциональному классу сердечной недостаточности (ФК СН), венозный застой в легких, периферические отеки, увеличение давления в яремных венах, гепатомегалия, асцит). Этиология ХСН — ишемическая болезнь сердца (406 больных или 96,2%), как правило, на фоне гипертонической болезни — 390 пациентов (92,4%). Всем наблюдавшимся исследовали рутинные лабораторные показатели, в том числе RDW-CV и RDW-SD, С-реактивный белок (СРБ), скорость оседания эритроцитов (СОЭ), гемоглобин, креатинин, общий билирубин, а также мозговой натрийуретический пептид (МНУП) с применением гематологического анализатора System XT-4000i (Япония), биохимического анализатора Roche Cobas c 501, Hitachi (Швейцария). Инструментальные методы включали эхокардиографию в М- и В-режимах с измерением ФВЛЖ аппаратом Philips. Исследования выполняли при поступлении и перед выпиской — на фоне максимальной стабилизации состояния.

Последующее наблюдение через 24 месяца осуществляли посредством телефонного контакта с больным или его родственниками по специально разработанному опроснику для оценки витального статуса, количества и причин повторных госпитализаций, текущей терапии (по классам препаратов), ФК СН. При летальном исходе по возможности узнавали у родственников причину смерти, наступила ли она дома или в больнице, производилось ли патологоанатомическое вскрытие и каковы его результаты.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием пакета прикладных программ Microsoft Excel 7.0, SPSS-20. При обработке результатов использовали методы параметрической и непараметрической статистики, однофакторного и многофакторного анализа. Для оценки различий выборочных совокупностей использовали: для выборок с нормальным распределением критерий Т Стьюдента в случае равенства дисперсий и его модифика-

цию при неравенстве дисперсий. При сравнении двух связанных между собой выборок применяли t-критерий, или критерий Вилкоксона. Для бинарных качественных признаков анализировали 95% доверительные интервалы. Анализ взаимосвязи признаков осуществляли с помощью метода параметрического корреляционного анализа Пирсона (r — коэффициент корреляции).

Для уточнения прогностического значения полученных показателей применяли логистическую регрессию. За критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы принимали $p=0,05$.

Результаты

Средний срок от начала ухудшения состояния больных до госпитализации составил $10,0 \pm 4,1$ дня. Клиническая картина на момент поступления пациентов в стационар была следующей: уровень систолического артериального давления (САД) — $135,9 \pm 26,3$ мм рт.ст., частота сердечных сокращений — $99,1 \pm 23,2$ в одну минуту, при выписке — $126,9 \pm 17,3$ мм рт.ст. и $78,4 \pm 12,2$ в минуту, соответственно. Частота дыхательных движений при первом осмотре врача приемного отделения была $21,6 \pm 3,7$ в одну минуту. Застойные хрипы в легких исходно регистрировались у 191 пациента (45,3%), из них у 39 (9,2%) имела место картина отека легких, у 3 (0,7%) — кардиогенного шока. Рентгенологические признаки застоя в легких отмечались при этом у 375 больных (88,9%). III ФК СН был отмечен у 247 (58,5%), IV — у 175 (41,5%) пациентов. Помещение в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) в связи с тяжестью состояния (выраженная одышка в покое, нестабильная гемодинамика, тяжелая полиорганная недостаточность) потребовалось 84 (19,9%) больным. Парентеральное лечение в ОРИТ и/или отделении кардиологии включало внутривенное введение нитратов (19,0%), фуросемида (100%) (средняя суммарная доза парентерального фуросемида составила 300 ± 34 мг за госпитализацию, среднесуточная — $29,4 \pm 13,4$ мг), инотропы (5,4%), парентеральные антикоагулянты (65,9%), дигоксин (29,9%). Базовая таблетированная терапия в стационаре состояла из β -адреноблокаторов — 87,8%, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента/сартанов — 88,1%, диуретиков — 100%, антагонистов минералокортикоидных рецепторов — 63,2%, оральных антикоагулянтов — 38%, дезагрегантов (97,3%), что в целом согласуется с данными крупного между-

народного регистра острой сердечной недостаточности ADHERE и отечественного ЭПОХА-Д-ХСН [4, 13]. Средний койко-день составил $11,7 \pm 4,9$.

Двадцать три (5,5%) пациента умерли в стационаре. Причины смерти — тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) — 8 (32%), прогрессирование ХСН — 5 (20%), отек легких — 4 (16%), полиорганная недостаточность — 3 (12%), внезапная смерть — 2 (8%), по 1 (4%) — инфаркт миокарда, внутрибольничная пневмония, острая почечная недостаточность. Удалось получить информацию о судьбе всех 422 обследованных больных (100,0%), как минимум, в отношении их витального статуса. Средняя длительность наблюдения составила $26,3 \pm 9,3$ месяца, минимальная для выживших — 24 месяца, максимальная — 60 месяцев. В течение 1-24 месяцев после выписки умерли 186 (44,1%) человек. Точно известна причина смерти 69 человек (включая известные данные патологоанатомического вскрытия у 42 пациентов), скончавшихся в стационаре в ходе повторных госпитализаций — из них 40 больных умерли от прогрессирующей ХСН (9 из этих 40 — непосредственно от ТЭЛА), 20 — от инфаркта миокарда, 5 — от инсульта, 4 — от несердечно-сосудистых причин (острая почечная недостаточность, пневмония, перфоративная язва двенадцатиперстной кишки, острая кишечная непроходимость). В отношении еще 42 умерших имелась информация о том, что секция не производилась. Внезапная смерть на дому случилась у 25 пациентов (5,8%), из них 10 подверглись патологоанатомическому вскрытию: у 5 выявлен инфаркт миокарда, у 4-х — признаки ОШН, причем у одного — на фоне цирроза печени, у одного — ТЭЛА.

В течение 24 месяцев после первичной госпитализации у 208 пациентов, о которых удалось получить подробные сведения, произошло 397 повторных поступлений в стационар (в среднем 0,9 на одного пациента в год): 338 (85,1%) — по поводу ОДХСН, 44 (11,1%) — в связи с сердечно-сосудистыми событиями (острый коронарный синдром, инсульт, пароксизмальные нарушения сердечного ритма, гипертонические кризы, ТЭЛА), 15 (3,8%) — по несердечно-сосудистым причинам (рак, обострение хронических заболеваний легких, почек, пневмония, заболевания желудочно-кишечного тракта). При этом 56 пациентов (26,9%) за два последующих года после первичной госпитализации ни разу не госпитализировались повторно по поводу ОДХСН. На момент контрольного контакта ФК СН II имели 19,6% больных, ФК СН III — 35,3%, ФК СН IV — 45,1% пациентов.

При поступлении больных в стационар средние показатели RDW-CV составили $16,3 \pm 2,9\%$, при выписке — $16,7 \pm 3,3\%$, а RDW-SD — $48,7 \pm 7,3$ фл и $53,6 \pm 8,7$ фл, соответственно. Т-тест для выяснения связи этих показателей с летальным исходом дал следующие результаты, суммированные в таблице 1.

Таблица 1

Статистическая значимость RDW-CV и RDW-SD

Показатель	p для 6 мес.	p для 12 мес.	p для 24 мес.
RDW-CV	0,432	0,336	0,287
RDW-SD	0,032	0,042	0,045

Таблица 2

Конечные точки в группах в отдаленном периоде

Группы	Госпитализации			Летальность, %
	ОДХСН, n (%)	ОКС, n (%)	Другие причины, n (%)	
Группа А	21 (12,1)	22 (12,7)	21 (12,1)	24
Группа Б	56 (22,5)	56 (22,5)	54 (21,7)	49
p	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,05

Таким образом, при однофакторном анализе лишь показатель RDW-SD продемонстрировал статистическую значимость, а RDW-CV для пациентов с ОДХСН оказался не связанным с исходом. После применения логистической регрессии в рамках многофакторного статистического анализа оба параметра оказались в пределах 10% значимости.

Далее мы, выбрав путем пошагового эмпирического подбора пограничный уровень RDW-SD равный 46,5 фл, разбили основную группу на две подгруппы — А и Б. В группу А вошли пациенты с RDW-SD <46,5 фл (n=173), в группу В — с RDW-SD ≥46,5 фл (n=249). В отношении неблагоприятного исхода при сравнении подгрупп Т-критерий Стьюдента составил 6,9 (p=0,0001). В выборке А средний уровень МНУП составил 2131,28±50,4 нг/мл против 1542,32±78,4 нг/мл в когорте Б (T=6,32, p<0,01), но корреляционной связи с уровнем RDW не было выявлено, r=0,03. Обращала на себя внимание отрицательная корреляция RDW-SD с величиной ФВЛЖ: r=-0,54 (p<0,05). В группе А средняя ФВЛЖ при поступлении составила 30,5±4,2% против 28,6±1,7% в выборке Б, p>0,05. При выписке на амбулаторное лечение данный параметр в когорте А повысился до 45,9±7,4%, а в группе Б отмечался менее существенный рост этого показателя, составивший 32,2±4,2% при T=2,0 и p<0,05.

При поступлении средний уровень RDW-SD в выборке А составил 44,2±7,3 фл, против 52,2±7,9 фл в когорте Б (p<0,05), значение RDW-CV составило 15,9±3,1%, и 17,3±2,9%, соответственно, (p>0,05). При выписке из стационара средний уровень RDW-SD в когорте А составил 39,1±5,4 фл, против 53,0±5,1 фл в когорте Б (p<0,05), значение RDW-CV к концу госпитализации в первой группе составило 14,3±2,9%, против 15,9±3,4% в другой когорте (p>0,05). В выборке А у 72(41,6%) человек при выписке на амбулаторное лечение RDW снизилось по сравнению с поступлением, в когорте Б, уменьшение RDW за период госпитализации отмечено лишь у 30 (12,0%) пациентов (p<0,05). При поступлении уровень гемоглобина в группе А составил 129,3±2,8 г/л против 145,2±6,8 г/л в выборке Б (T=2,16, p<0,05). На 4 день и при выписке выявлены статистически значимые отличия: 120,3±3,8 г/л против 147,2±5,4 г/л, p<0,001 и 122,1±4,1 г/л против 140,8±2,5г/л, соответственно,

(T=4,07 и 3,89, p<0,001). Определена прямая корреляционная связь средней силы этих показателей с уровнем RDW-SD, r=0,53 (p<0,05). Уровень креатинина в выборках при поступлении не различался, но через 4 дня отмечалось появление статистически значимых отличий: 87,5±10,5 ммоль/л против 148,36±7,3 ммоль/л, соответственно (T=4,75, p<0,001). К моменту выписки уровень креатинина в группе А увеличился до 89,4±4,2 ммоль/л против снижения до 138,1±10,2 ммоль/л в выборке Б; T=4,41; p<0,001. Выявлена прямая корреляционная связь средней силы этих параметров с уровнем RDW, r=0,55, p<0,05.

Параметры, определяющие наличие воспалительного стресса, характеризовались в этих группах разнонаправленной тенденцией. Так, СРБ в группе больных А при поступлении составил 65,3±4,5 мг/л против 36,5±7,5 мг/л в выборке Б; T=3,9; p<0,001. Обращает на себя внимание исчезновение статистически значимых отличий уровня СРБ при выписке больных на амбулаторное лечение: в группе А он составлял 44,5±9,3 против 25,3±4,7 в другой когорте (T=1,84; p>0,05). Была выявлена средней силы прямая корреляционная связь этого показателя с уровнем RDW-SD, r=0,35; p>0,05. СОЭ при поступлении в группе А составила 15,3±1,3 мм/ч против 18,5±1,4 мм/ч в группе Б, T=5,2; p<0,001. При выписке у больных первой группы отмечалось нарастание СОЭ до 24,2±2,6 мм/ч, а в выборке Б — она снижалась до 13,3±3,4 мм/ч; T=2,55; p<0,05. Отмечена обратная корреляционная связь средней силы между СОЭ и уровнем RDW-SD, r=-0,33; p>0,05.

Параметры, отражающие конечные точки прогноза ОДХСН, представлены в таблице 2.

Обсуждение

Несмотря на полиэтиологичность, синдром ОДХСН представляет собой типовой патологический процесс, с определенными специфическими чертами, при котором нарушение функции сердечно-сосудистой системы патофизиологически обусловлено сочетанием ряда гемодинамических и иммунонейроэндокринных реакций. Провоспалительные цитокины, количество которых значительно нарастает в крови при ОДХСН, ингибируют эритропоэтин-индуцированное созревание эритроцитов, что

ведет к увеличению показателя RDW, который таким образом отражает как наличие воспалительного стресса, так и нарушения обмена железа при сердечной недостаточности [8, 9]. Это положение подтверждается результатами нашего исследования, так как у исследованных больных с ОДХСН показатель RDW-SD коррелировал с СРБ и СОЭ. Вместе с тем, положительные его взаимосвязи с общим билирубином, креатинином и отрицательные — с ФВЛЖ как при поступлении, так и при выписке ставят RDW-SD в ряд маркеров необратимости гипоксии органов-мишеней при ОДХСН.

Нормальным уровнем RDW-SD мы считали показатели ниже 46,5 фл. Более высокие цифры RDW-SD у исследованных пациентов с ОДХСН были ассоциированы с риском неблагоприятного исхода, и, по нашим данным, RDW-SD имел более высокую прогностическую ценность, чем другие показатели “красной” крови, включая такой важный параметр, как гемоглобин, определяющий наличие и степень выраженности анемии. Изученный нами показатель, очевидно, является модифицируемым, его снижение в процессе лечения коррелирует с более благоприятным клиническим течением и прогнозом. Отметим, что при сопутствующей дисфункции почек ширина распределения эритроцитов также позволяет оценить вероятность наступления неблагоприятного исхода у пациентов с ОДХСН. Существенно, что уровень RDW-SD имеет независимое прогностическое значение в отношении наступления комбинированной конечной точки, включающей повторные госпитализации и отдаленные летальные исходы, однако факторы, влияющие на его динамику, нуждаются в дальнейшем уточнении.

К оптимальному маркеру прогноза предъявляются такие требования, как простота определения, низкая цена, высокая специфичность, патогенетическая обоснованность, независимость от других факторов, и потому RDW-SD, в основном, этим требованиям удовлетворяющий, наряду с классическими факторами риска и уровнем МНУП, является маркером неблагоприятного прогноза у пациентов с ОДХСН и может рассматриваться как кандидат для введения в прогностические шкалы.

Заключение

Таким образом, у больных с ОДХСН более существенным, по сравнению с показателем RDW-CV, в отношении прогноза является показатель RDW-SD, значения которого положительно коррелируют с уровнем СРБ, СОЭ, гемоглобина, креатинина, общего билирубина, а также имеют отрицательную корреляцию с ФВЛЖ. Показатель RDW-SD, превышающий 46,5 фл, вне зависимости от других факторов, достоверно прогнозирует увеличение летальности у пациентов, перенесших ОДХСН. У пациентов, находящихся в стационаре по поводу ОДХСН, целесообразно определять RDW-SD при поступлении и перед выпиской с целью оценки ближайшего и отдаленного прогноза заболевания в отношении повторных госпитализаций и летального исхода.

Литература

- Arutyunov AG. Risk selection strategy scales, prognosis and severity of patients with ADCHF syndrome. *Russ J Cardiol* 2013; 2: 50-5. (In Russ.) Арутюнов А.Г. Стратегия выбора шкал риска, прогноза и тяжести пациентов с синдромом ОДХСН. *Российский кардиологический журнал* 2013; 2: 50-5.
- Belenkov UN, Oganov RG. *Cardiology. National guideline*. Moscow: Geotar-Media 2010; p. 1232. (In Russ.) Беленков Ю.Н., Оганов Р.Г. Кардиология. Национальное руководство. М.: Геотар-Медиа, 2010. с. 1232.
- Mareev VU, Ageev FT, Arutyunov GP, et al. National guidelines OSSN, the RKO and RNMOT for the diagnosis and treatment of chronic heart failure 4th ed. *J. Heart Failure* 2013; 7 (81): 379-482. (In Russ.) Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П., и др. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). Утверждены на конгрессе ОССН 7 декабря 2012 года, на правлении ОССН 31 марта 2013 года и конгрессе РКО 25 сентября 2013 года. *Журнал сердечная недостаточность* 2013, 7 (81): 379-482.
- Fonarow GC. Risk Stratification for In-hospital Mortality in Acutely Decompensated Heart Failure. Classification and Regression Tree Analysis. *JAMA* 2005; 293: 572-80.
- Mann DL, Felker GM. Heart Failure: a companion to Braunwald's heart diseases. 3-rd ed. Elsevir, 2016; p. 761.
- Belenkov YuN, Mareev VU, Ageev FT. Modern image of a patient with chronic heart failure in the European part of Russia. *J. Heart Failure* 2011; 5: 255-9. (In Russ.) Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Современный образ пациента с хронической сердечной недостаточностью в европейской части РФ. *Журнал сердечная недостаточность* 2011, 5: 255-9.
- McDonagh T, Gardner RS, Clark AL, Dargie HJ. *Oxford Textbook of Heart Failure*. Oxford, 2012. p. 524.
- Prokopova LV, Sitnikova MYu, Dorofeykov VV, et al. Place of non-routine biomarkers of heart failure with a reduced ejection fraction in assessing one-year survival rate: where the road from the "Open prediction" leads. *J. Heart failure* 2016; 2: 82-90. (In Russ.) Проколова Л.В., Ситникова М.Ю., Дорофейков В.В. и др. Место нерутинных биомаркеров СН-нФВ в оценке одногодичной выживаемости: куда ведет дорога от "Доступного прогноза". *Журнал Сердечная недостаточность* 2016, 17 (2): 82-90.
- Prokopova LV, Kashuba SM, Galenko VL, et al. The role of routine clinical and laboratory parameters in predicting the one-year prognosis of course of HF with reduced EF in the era of high-tech methods of care: survey "Open prediction". *J. Heart failure* 2015; 3 (90): 137-44. (In Russ.) Проколова Л.В., Кашуба С.М., Галенко В.Л. и др. Роль простых клинико-лабораторных показателей в одногодичном прогнозировании течения СН-нФВ в эпоху высокотехнологичных методов помощи: исследование "Доступный прогноз". *Журнал Сердечная недостаточность* 2015, 16 (3): 137-44.
- Arutyunov AG, Dragunov DO, Arutyunov GP, et al. Prognostically significant phenotypes of patients with decompensation of blood circulation in the Russian Federation. *J. Heart failure* 2015; 5: 270-8. (In Russ.) Арутюнов, А.Г. Драгунов Д.О., Арутюнов Г.П., Рылова А.К., Соколова А.В., Рылова Н.П. Прогностически значимые фенотипы больных с декомпенсацией кровообращения в РФ. *Журнал сердечная недостаточность* 2015, 16 (5): 270-8.
- Testa E, Melchio L, Rinaldi G, et al. Red Cells Distribution (RDW) predicts long-term prognosis in patients hospitalized with acute heart failure: the RDW in Acute Heart Failure (REAHF) study. *Eur. J. of HF* 2016; 18. Issue S1: 10.
- Felker GM, Allen LA, Pocock SJ, et al. Red cell distribution width as a novel prognostic marker in heart failure: Data from the CHARM Program and the Duke Databank. *Journal of the American College of Cardiology* 2007; 50 (1): 40-7.
- Pojakov DS, Fomin IV, Valikulova AYU, et al. Epidemiological AGE-CHF program: decompensation of chronic heart failure in real clinical practice. *J. Heart failure* 2016; 17: 299-305. (In Russ.) Поляков Д.С., Фомин И.В., Валикулова Ф.Ю. и др. Эпидемиологическая программа ЭПОХА-ХСН: декомпенсация хронической сердечной недостаточности в реальной клинической практике (ЭПОХА-Д-ХСН). *Журнал сердечная недостаточность* 2016, 17 (5): 299-305.

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ЭЛЕМЕНТНОГО СОСТАВА В БИОЛОГИЧЕСКИХ ОБРАЗЦАХ ПОЧКИ У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ

Осипова О. А.¹, Шепель Р. Н.², Комисов А. А.¹, Осипов П. Г.¹, Плаксина К. Г.¹, Малай Н. В.¹

Цель. Изучить количественный макроэлементный состав ткани почки у больных с артериальной гипертензией (АГ).

Материал и методы. Методом прижизненной нефробиопсии у больных гипертонической болезнью (ГБ) (n=12, длительность АГ 6,3±1,5 года) подвергнутых хирургическому лечению верхних мочевых путей, производили забор проб биологической ткани почки. Для контроля исследовали содержание химических элементов почки здоровых людей, погибших в автокатастрофах (n=18). Средний возраст больных составил 48,3±1,6 года. Методом атомно-эмиссионной спектроскопии с использованием методов нанотехнологий: сканирующей (СЭМ; FEI Quanta 200, FEI Quanta 600) и сканирующей трансмиссионной микроскопии (СТЭМ; FEI Nova NanoSEM) определяли содержание макроэлементов и микроэлементов.

Результаты. Установлено, что концентрация атомарного макроэлемента С у больных АГ по сравнению с контрольной группой имела тенденцию к увеличению, превышая показатели контрольной группы на 9%. При этом у пациентов с ГБ в ткани почки имеет место значимое достоверное снижение атомарной массы всех основных химических элементов (N, O, Na, Mg, P, S, Cl, K, Zn).

Заключение. Дальнейшее исследование механизмов развития АГ с оценкой концентраций химических элементов непосредственно в тканях различных органов, где и протекают биохимические реакции, является важным для выявления степени вовлеченности в эти процессы конкретных органов. Создание базы данных общего элементного состава биологических тканей является новым перспективным направлением кардиологии. Полученные результаты оценки элементного состава ткани почки при заболеваниях сердечно-сосудистой системы откроют новые возможности терапевтического влияния на ранние механизмы поражения органов мишеней.

Российский кардиологический журнал 2017, 12 (152): 31–35
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-12-31-35>

Ключевые слова: артериальная гипертензия, макроэлементы, почка.

¹ФГАОУ ВПО Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород; ²ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины Минздрава России, Москва, Россия.

Осипова О. А. — д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии медицинского института, Шепель Р. Н.* — м.н.с. отдела функциональных и прикладных аспектов ожирения, помощник директора по региональному развитию, Комисов А. А. — соискатель кафедры госпитальной терапии медицинского института, Осипов П. Г. — к.м.н., доцент кафедры госпитальной хирургии медицинского института, Плаксина К. Г. — аспирант кафедры госпитальной терапии медицинского института, Малай Н. В. — д.ф-м.н., профессор кафедры теоретической и математической физики.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): r.n.shepel@mail.ru

АГ — артериальная гипертензия, ГБ — гипертоническая болезнь, КГ — контрольная группа, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССО — сердечно-сосудистые осложнения.

Рукопись получена 08.02.2016

Рецензия получена 26.02.2016

Принята к публикации 04.03.2016

DISTRIBUTION OF CHEMICAL ELEMENTS IN KIDNEY SPECIMENS OF PATIENTS WITH SYSTEMIC HYPERTENSION

Osipova O. A.¹, Shepel R. N.², Komisov A. A.¹, Osipov P. G.¹, Plaksina K. G.¹, Malay N. V.¹

Aim. To assess quantitative macroelement contents of kidney tissue in arterial hypertension (AH) patients.

Material and methods. By the method of nephrobiopsy, in AH patients (n=12, duration of AH 6,3±1,5 y.) during surgery on upper urinary tract, specimens were collected of biological tissue of kidney. As the controls, elements in kidney tissue of healthy persons were studied, from those died in traffic accidents (n=18). Mean age of the patients was 48,3±1,6 y.o. By the method of atom-emission spectrometry with nanotechnologies: scanning (SEM; FEI Quanta 200, FEI Quanta 600) and scanning transmission electronic microscopy (STEM; FEI Nova NanoSEM) the contents of macroelements and microelements were assessed.

Results. It was found that concentration of atomic C in AH patients comparing to control group shows tendency to increase, exceeding the controls by 9%. In AH patients kidney tissue shows significant decrease of all main elements (N, O, Na, Mg, P, S, Cl, K, Zn).

Conclusion. Further study on the mechanisms of AH development with evaluation of chemical elements concentration directly in the tissues where do chemical reactions act, is important for understanding of the grade of involvement of specific organs into these processes. Creation of database of overall element contents of biological tissues is a novel direction in cardiology. The results of elements assessment of kidney tissue in cardiovascular diseases will open new opportunities for treatment and target organ damage prevention.

Russ J Cardiol 2017, 12 (152): 31–35

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-12-31-35>

Key words: arterial hypertension, microelements, kidney.

¹Belgorodsky State National Research University, Belgorod; ²National Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Health, Moscow, Russia.

Артериальная гипертензия (АГ) является важной медико-социальной проблемой в связи с высокой заболеваемостью, риском развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и смертностью. Несмотря на значительные успехи в диагностике и лечении, распространенность АГ в Российской

Федерации в настоящее время составляет около 40%, что несколько ниже, чем в ряде европейских государств, где данный показатель достигает 45% [1]. При этом АГ продолжает оставаться ключевым звеном кардиоренального континуума. Современные достижения в изучении АГ обуславливают необходимость

изучения особенностей поражения органов-мишеней. Именно присутствие АГ во многом определяет тяжесть, течение и прогноз большинства вариантов хронической болезни почек [2]. Причем, если ранее считалось, что поражения почек характерны для тяжелых форм эссенциальной гипертензии, то в настоящее время такие представления существенно пересмотрены. Показано, что даже сравнительно легкое течение гипертонической болезни (ГБ), может стать причиной отчетливых повреждений почечной паренхимы [3]. Результаты эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что ранние субклинические нарушения функции почек являются независимым фактором риска ССО и смерти [4].

Главным критерием жизнеспособности любой клетки организма является наличие адекватного обмена веществ [5]. В организме человека содержится около 50 химических элементов, многие из которых выполняют важные биологические функции. Все клетки в организме человека схожи по химическому составу, в них входят как неорганические, так и органические вещества [6].

К неорганическим веществам клетки, кроме воды, относятся соли. Органические вещества клетки относятся преимущественно к соединениям углерода, в состав которых входят атомы водорода, азота и кислорода [7]. Организм человека в среднем состоит на 60% из воды, на 34% из органических веществ и на 6% — из неорганических [8]. В неорганических веществах человеческого организма обязательно присутствуют 22 химических элемента: Ca, P, O, Na, Mg, S, B, Cl, K, V, Mn, Fe, Co, Ni, Cu, Zn, Mo, Cr, Si, I, F, Se. Элементы, содержание которых не превышает 3-10%, входят в состав ферментов, гормонов, витаминов и других жизненно важных соединений. Они образуют активные центры ферментов, оказывают сильное влияние на конформацию нуклеиновых структур и белка и, следовательно, на их функцию. Для белкового, углеводного и жирового обмена веществ необходимы Fe, Co, Mn, Zn, Mo, V, B, W; в синтезе белков участвуют Mg, Mn, Fe, Co, Cu, Ni, Cr, в кроветворении — Co, Ti, Cu, Mn, Ni, Zn; в дыхании — Mg, Fe, Cu, Zn, Mn и Co [9]. Микроэлементы в составе ферментов ускоряют или замедляют разные биохимические процессы, т.е. выступают в роли катализаторов или ингибиторов. Это приводит к тому, что повышается или понижается концентрация отдельных белков, жиров, углеводов и других необходимых для жизни веществ [10].

Известно, что взаимодействия между микроэлементами проявляются, когда дефицит или избыток одного (или более) элемента влияет на метаболический путь другого элемента или вмешивается в биологические процессы, необходимые для полноценного проявления его активности. Большое внимание

уделяется исследованиям элементного состава и его изменениям, возникающим при наличии тех или иных заболеваний. Знаний для детального описания механизмов участия микроэлементов в разных биохимических процессах еще недостаточно [11].

Целью нашего исследования явилось изучение количественного макроэлементного состава ткани почки у больных с АГ.

Материал и методы

Работа выполнена на базе Центра трансплантации органов Белгородской областной клинической больницы Святителя Иоасафа, кафедры госпитальной терапии и госпитальной хирургии Медицинского института НИУ “БелГУ” и Научно-образовательного и инновационного центра “Наноструктурные материалы и нанотехнологии” НИУ “БелГУ”. 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.

Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского Фонда Фундаментальных Исследований в рамках научного проекта 15-34-51236 “мол_нр” — “Компоненты межклеточного матрикса в формировании фиброза почек и миокарда у пациентов с АГ”.

Оценка количественного макроэлементного состава проводилась на биологических образцах прижизненной биопсии почки у 12 больных мужчин с верифицированным в стационарных условиях диагнозом АГ I-II степени, подвергнутых хирургическому лечению верхних мочевых путей. Критерии исключения: сопутствующие острые воспалительные, инфекционные, онкологические, иммунокомплексные заболевания; хронические заболевания в стадии обострения; стабильные нарушения внутрижелудочковой проводимости, АГ III степени (показатели артериального давления выше 180/110 мм рт.ст.), клапанные пороки сердца или застойная сердечная недостаточность; хроническая печеночная, почечная недостаточность, хронические заболевания легких с дыхательной недостаточностью, наличие в анамнезе инфаркта миокарда или мозгового инсульта. Средний возраст больных составил $48,3 \pm 1,6$ года. Длительность АГ составляла $6,3 \pm 1,5$ года. На отягощенный семейный анамнез по сердечно-сосудистым заболеваниям (ССЗ) указывали 15 (83,3%) больных. Нарушения липидного обмена отмечены у 8 (44,4%)². Средний индекс массы тела составил $28,9 \pm 3,2$ кг/м².

При аутопсии проведен забор проб почки 18 здоровых лиц, без сердечно-сосудистой патологии,

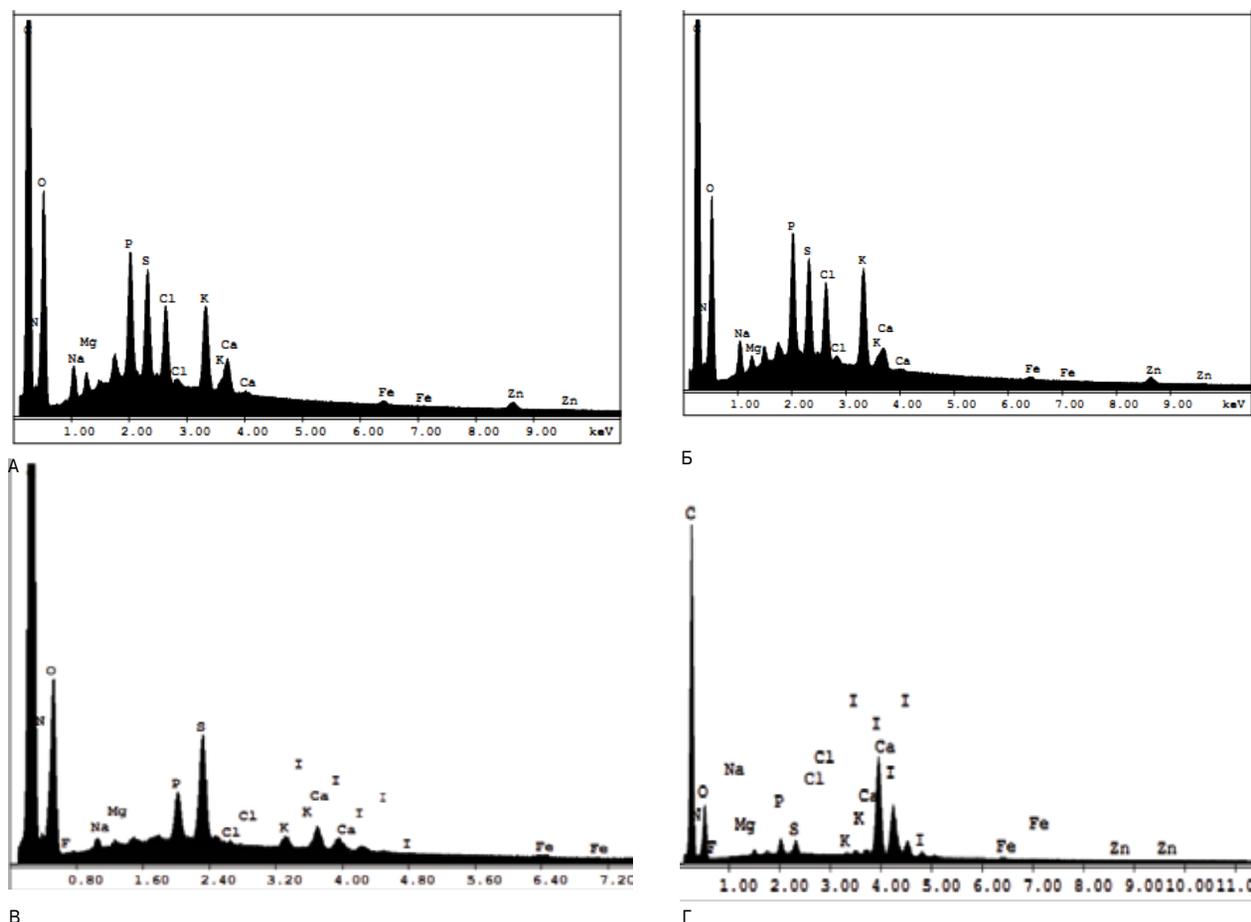


Рис. 1 (А, Б, В, Г). Элементный состав тканей почки А, Б — группы контроля, В, Г — группы АГ.

погибших в результате дорожно-транспортных происшествий с верифицированными в условиях судебно-медицинской экспертизы здоровыми тканями, а также при наличии массы образца ткани не менее 2,1 г. Достоверных различий по возрасту и индексу массы тела у больных АГ и контрольной группой (КГ) не было.

Определение элементного состава ткани проводилось с использованием методов нанотехнологий: сканирующей (СЭМ; FEI Quanta 200, FEI Quanta 600) и сканирующей трансмиссионной (СТЭМ; FEI Nova NanoSEM) микроскопии.

Результаты и обсуждение

Результаты проведенного исследования элементного состава ткани почки выявили (рис. 1), что концентрация атомарного макроэлемента С у больных АГ по сравнению с КГ имела тенденцию к увеличению, превышая показатели КГ на 9% ($\Delta=6,69$; $p>0,05$).

При этом имело место значимое достоверное снижение всех основных химических элементов у больных АГ. Сравнительный анализ элементного состава ткани почки у больных артериальной гипертензией и группы здоровых лиц без сердечно-сосудистой патологии представлен в таблице 1.

Таблица 1

Определение элементного состава ткани почки у больных АГ (Ме (Ме_н; Ме_в))

Элементы, А%		С	N	O	Na	Mg	P	S	CL	K	Zn
Гр 1 (АГ)	Ме	80,02	5,10	13,16	0,09	0,02	0,24	0,32	0,01	0,04	0,005
n=12	Мен-Мев	79,61-80,43	4,14-6,07	13,08-13,25	0,05-0,14	0,01-0,04	0,21-0,27	0,22-0,43	0,009-0,02	0,038-0,042	0,001-0,01
Гр 2 (КГ)	Ме	73,33	6,46	17,14	0,55	0,19	0,67	0,56	0,37	0,48	0,08
n=18	Мен-Мев	72,82-74,2	5,88-7,41	16,68-18,03	0,51-0,59	0,14-0,24	0,64-0,71	0,55-0,57	0,33-0,42	0,42-0,56	0,05-0,1
Δ , %		9	24	26	167	179	128	86	195	183	188
Δ		6,69	1,36	3,98	0,46	0,17	0,43	0,24	0,36	0,44	0,075
p		>0,05	<0,05	<0,05	<0,001	<0,001	<0,01	<0,05	<0,001	<0,001	<0,001

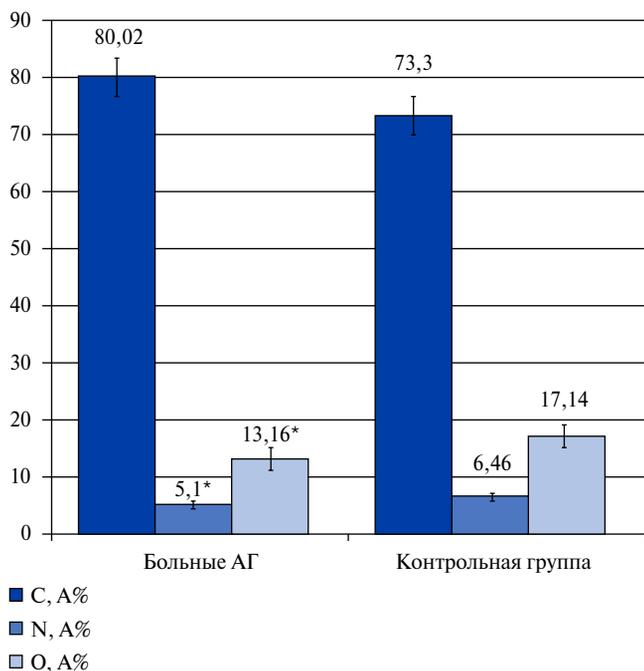


Рис. 2. Атомарное содержание С (%), N (%), O (%) в почке больных АГ по сравнению с КГ.
Примечание: * — достоверность в группе с группой контроля (p<0,05).

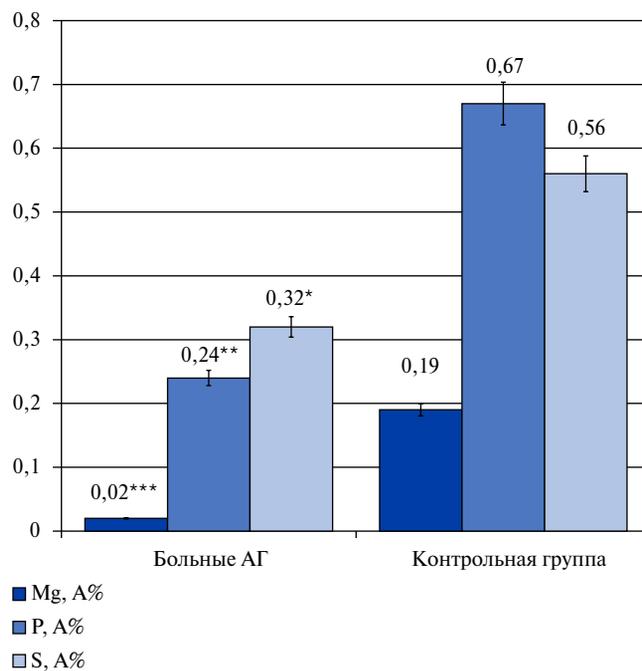


Рис. 3. Атомарное содержание Mg (%), P (%), S (%) в почке больных АГ по сравнению с КГ.
Примечание: * — p<0,05, ** — p<0,01, *** — p<0,001, при сравнении между группами.

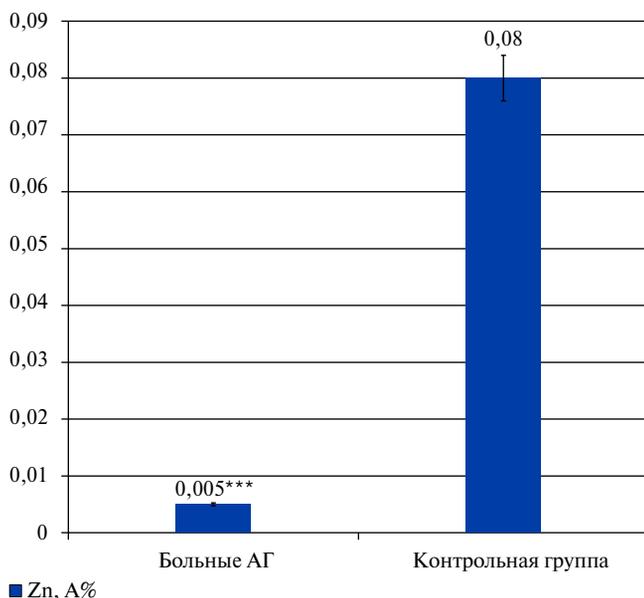


Рис. 4. Атомарное содержание Zn (%) в почке больных АГ по сравнению с КГ.
Примечание: * — p<0,05, ** — p<0,01, *** — p<0,001, при сравнении между группами.

В нашем исследовании установлено, что снижение содержания в ткани почки атомарного N было на 24% ($\Delta=1,36$; p<0,05), O — на 26% ($\Delta=3,98$; p<0,05) по сравнению с КГ (p<0,05) (рис. 2).

Концентрация других макроэлементов (Na и K) также динамично менялась в почках. Определено снижение содержания Na в ткани почки в 1,7 раз (167%;

$\Delta=0,46$), K в 1,8 раз (183%; $\Delta=0,44$) по сравнению с КГ (p<0,001). Жизненно необходимые элементы для человека натрий и калий функционируют в паре. При реабсорбции Na пассивно поступает по электрохимическому градиенту внутрь клетки, движется по ней к области базальной плазматической мембраны и с помощью находящихся в ней “натриевых насосов” (Na/K ионообменный насос, электрогенный Na насос и др.) выбрасывается во внеклеточную жидкость. При секреции K из межклеточной жидкости поступает в клетку через базальную плазматическую мембрану за счёт работы Na/K насоса, а в просвет нефрона выделяется через апикальную клеточную мембрану пассивно [12].

Реабсорбция различных веществ регулируется нервными и гормональными факторами. Всасывание воды возрастает под влиянием вазопрессина, реабсорбция Na увеличивается альдостероном и уменьшается натрийуретическим фактором, всасывание Ca и фосфатов изменяется под влиянием паратиреоидного гормона, тиреокальцитонина и др. [13].

У больных с АГ почка играет важное значение как инкреторный орган, так как в клетках юкстагломерулярного аппарата происходит образование ренина. При этом, установлено, что секреция ренина возрастает при уменьшении почечного артериального давления и снижении содержания Na и как следствие Cl в организме [13]. Полученные нами результаты свидетельствуют, что количество Cl было достоверно снижено в 2 раза (195%; $\Delta=0,36$) по сравнению с КГ (p<0,001). По нашему мнению, на ранних этапах раз-

вития артериальной гипертензии происходит значимое падение содержания атомарных микроэлементов в тканях органов мишеней.

Также в группе больных АГ определено снижение Mg в 1,8 раза (179%; $\Delta=0,17$) ($p<0,001$), P в 1,3 раза (128%; $\Delta=0,43$) ($p<0,01$), S на 86% ($\Delta=0,24$) ($p<0,05$) (рис. 3).

Обращают на себя внимание полученные данные по атомарному содержанию Zn в тканях почки у больных АГ. Цинк является важным химическим элементом и участвует в основных функциях организма, таких как синтез белка, синтез ДНК и клеточного роста. Цинк играет ключевую роль в иммунной системе [14], поглощаясь в тонком кишечнике, затем транспортируется в крови наряду с альбумином [15]. Снижение концентрации Zn связано с нейрогуморальной активацией, гиперальдостеронизмом, нарушением гомеостаза, снижением активности антиоксидантной системы [12]. В нашей работе установлено значимое уменьшение атомарной массы Zn в тканях группы больных с АГ по сравнению с КГ. Так, концентрация Zn в группе АГ составила 0,005 (0,001; 0,01) А%, в КГ 0,08 (0,05-0,1) А%, что было ниже почти в 2 раза (188%; $\Delta=0,075$) $p<0,001$ (рис. 4).

Литература

1. Drapkina OM, Shepel RN, Ivashkin VT. Indices of arterial stiffness and telomere length in hypertension. *J Clin Med Kaz* 2015; 2 (36): 6-10. (In Russ.) (Драпкина О.М., Шепель Р.Н., Ивашкин В.Т. Показатели жесткости сосудистой стенки и длина теломера при артериальной гипертензии. *Клиническая Медицина Казахстана* 2015; 2 (36): 6-10.
2. Nichik TE. Structural and functional characteristics of the kidney in patients with hypertension and mild proteinuria. [dissertation] St. Petersburg; 2008. (In Russ.) Ничик Т.Е. Структурно-функциональные характеристики почек у больных с артериальной гипертензией и умеренной протеинурией: Дис. ... канд. мед. наук. Санкт-Петербург; 2008. Доступно по: <http://www.dissertcat.com/content/strukturalno-funktionalnye-kharakteristiki-pochek-u-bolnykh-s-arterialnoi-gipertenzii-i-umer> (24 Декабря 2016).
3. Chazova IE, Oshpekova EV, Zhernakova Yu.V. Diagnosis and treatment of hypertension (clinical guidelines). *Kardiologicheskij Vestnik* 2015; 1: 5-87. (In Russ.) Чазова И.Е., Ощепкова Е.В., Жернакова Ю.В. и др. Диагностика и лечение артериальной гипертензии (клинические рекомендации). *Кардиологический Вестник* 2015; 1: 5-87.
4. Mukhin NA. Reduced glomerular filtration rate — observatory a marker of poor prognosis. *Therapeutic Archives* 2007; 6: 5-10. (In Russ.) Мухин Н.А. Снижение скорости клубочковой фильтрации — общепопулярный маркер неблагоприятного прогноза. *Терапевтический архив* 2007; 6: 5-10.
5. Cherniavsky AM, Levicheva EN, Loginova I.Y. Heart failure and imbalance of chemicals in the myocardium of patients with ischemic heart disease. *Cardiology* 2011; 8: 15-21. (In Russ.) Чернявский А.М., Левичева Е.Н., Логинова И.Ю. Сердечная недостаточность и дисбаланс химических элементов в миокарде больных ишемической болезнью сердца. *Кардиология* 2011; 8: 15-21.
6. Nikolaev DV, Smirnov AV, Bobrovskaya IG, Rudnev SG. Bioimpedance analysis of the composition of the human body. *M: Science* 2009; 392 p. (In Russ.) Николаев Д.В., Смирнов А.В., Бобринская И.Г., Руднев С.Г. Биоимпедансный анализ состава тела человека. М: Наука 2009; 392 с.
7. Baskakov MB. Anatomy and physiology of man. *Fundamentals of human morphology and general cell pathology. Professional education* 2017; 114 p. (In Russ.) Баскаков М.Б. Анатомия и физиология человека. Основы морфологии человека и общей патологии клетки. Профобразование 2017; 114 с.
8. Chernjavskij AM, Okuneva GN, Volkov AM, Levicheva EN. The content of trace elements in the left ventricle in coronary heart disease according to the XRF analysis using synchrotron radiation. *Cardiology* 2006; 10: 13-17. (In Russ.) Чернявский А.М., Окунева Г.Н., Волков А.М., Левичева Е.Н. Содержание микроэлементов в миокарде левого желудочка больных ишемической болезнью сердца по данным рентгенофлуоресцентного анализа с использованием синхротронного излучения. *Кардиология* 2006; 10: 13-17.
9. Kukushkin YN. Chemical elements in the human body. *Soros Educational Journal* 1998; 5: 54-8. (In Russ.) Кукушкин Ю.Н. Химические элементы в организме человека. *Соросовский образовательный журнал* 1998; 5: 54-8.
10. Bystrova NA, Konoplya AI, Shushkevich DL, Anokhin AY. The role of trace elements in biochemical processes. *Kursk: KSMU* 2013; 357 p. (In Russ.) Быстрова Н.А., Конопля А.И., Шушкевич Д.Л., Анохин А.Ю. Роль микроэлементов в биохимических процессах. Курск: КГМУ 2013; 357 с.
11. Lovkova MJ, Buzuk GN, Sokolova SM, Derevyago LN. About the use of medicinal plants for the treatment and prevention of microelementoses and pathological conditions. *Trace elements in medicine* 2005; 6 (4): 3-10. (In Russ.) Ловкова М.Я., Бузук Г.Н., Соколова С.М., Деревяго Л.Н. О возможности использования лекарственных растений для лечения и профилактики микроэлементозов и патологических состояний. *Микроэлементы в медицине* 2005; 6 (4): 3-10.
12. Lavrinenko VA. Renal excretory function. *Soros Educational Journal* 2001; 7 (11): 13-18. (In Russ.) Лавриненко В.А. Выделительная функция почек. *Соросовский образовательный журнал* 2001; 7 (11): 13-18.
13. Efevbokhan N, Bhattacharya SK, Ahokas RA. Zinc and the prooxidant heart failure phenotype. *J Cardiovasc Pharmacol* 2014; 64 (4): 393-400.
14. Shazia Q, Mohammad ZH, Rahman T, Shekhar HU. Correlation of oxidative stress with serum trace element levels and antioxidant enzyme status in Beta thalassemia major patients: A review of the literature. *Anemia*. 2012; 2012: 270923.
15. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. *Toxicological Profile for Zinc*. ATSDR; Atlanta, GA, USA; 2005. pp. 75-7.
16. Epidemiology of cardiovascular disease in various regions of Russia (ECVD-RF). Rationale and design of the study of scientific and organizing committee of the project ECVD-RF. *Preventive Medicine* 2013; 6: 25-34. (In Russ.) Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России (ЭССЕ-РФ). Обоснование и дизайн исследования научно-организационный комитет проекта ЭССЕ-РФ. *Профилактическая медицина* 2013; 6: 25-34.

Заключение

По данным последнего эпидемиологического исследования ЭССЕ в России 48% мужчин и 40% женщин имеют АГ. Распространенность АГ за последние 6 лет возросла с 40 до 44%, а к 2025 году прогнозируется увеличение числа людей [16], страдающих повышенным уровнем артериального давления до полутора миллиардов, что обуславливает необходимость изучения особенностей поражения органов-мишеней. Исследования механизмов развития АГ с оценкой концентраций химических элементов непосредственно в тканях различных органов, где и протекают биохимические реакции, является важным для выявления степени вовлеченности в эти процессы конкретных органов.

Создание базы данных общего элементного состава биологических тканей является новым перспективным направлением кардиологии. Полученные результаты оценки элементного состава ткани почки при заболеваниях сердечно-сосудистой системы помогут открыть новые возможности терапевтического влияния на ранние механизмы поражения органов мишеней.

ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИЧЕСКИЙ КОНТРОЛЬ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У СПОРТСМЕНОВ В ПРОЦЕССЕ ПОДГОТОВКИ К СОРЕВНОВАНИЯМ

Гарганеева Н. П.¹, Таминова И. Ф.^{1,2}, Ворожцова И. Н.^{1,3}

Цель. Изучить электрокардиографические особенности спортсменов в разные периоды тренировочно-соревновательного процесса в зависимости от вида спорта, интенсивности и типа тренировочных нагрузок.

Материал и методы. Обследовано 136 спортсменов мужского пола. Квалифицированные спортсмены 116 чел. (группы спортивного совершенствования и высшего спортивного мастерства, возраст 22,07±4,10 года, спортивный стаж 5-15 лет) разделены на группы: I — борьба (n=30), II — лыжные гонки, биатлон (n=27), III — пауэрлифтинг (n=33), IV — волейбол (n=26). Группа V — контроль (n=20), возраст 17,95±1,55 года, спортивный стаж не превышал 3 года. Методы исследования: электрокардиография (ЭКГ), холтеровское мониторирование ЭКГ (ХМЭКГ), эхокардиография (ЭхоКГ), велоэргометрия (ВЭМ). Статистические методы.

Результаты. В подготовительном периоде тренировочно-соревновательного процесса изменения ЭКГ, включая нарушения ритма сердца (НРС), выявлены у 93 из 136, при этом у 86 (63,2%) квалифицированных спортсменов и у 7 (5,1%) контрольной группы (p=0,00001), в соревновательном периоде — у 104 (76,5%) и у 8 (5,9%) (p=0,00001), соответственно. Частота изменений ЭКГ у квалифицированных спортсменов в подготовительном периоде составила 116 случаев, в соревновательном 165 (p<0,05). В соревновательном периоде наблюдалось увеличение не только общего числа спортсменов с НРС, но нарастание случаев синусовой брадикардии (p=0,0321), блокад ножек пучка Гиса (p=0,0455), нарушений процессов реполяризации (p=0,0034) и других изменений, в том числе сочетанных. У 15 спортсменов впервые выявлены НРС, требующие углубленного обследования (выраженная брадикардия, желудочковая экстрасистолия (ЖЭ), двухпучковые блокады, феномен WPW, выраженные нарушения процессов реполяризации миокарда).

Заключение. С ростом спортивного мастерства увеличивается число зарегистрированных изменений ЭКГ и случаев НРС, что требует дополнительного динамического электрокардиографического контроля спортсменов в процессе интенсивных тренировок соревновательного периода.

Российский кардиологический журнал 2017, 12 (152): 36–40
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-12-36-40>

Ключевые слова: электрокардиография; квалифицированные спортсмены, вид спорта, нарушения ритма сердца.

¹ФГБОУ ВО Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России, Томск; ²БУ ХМАО-Югра Клинический врачебно-физкультурный диспансер Фиалил в городе Нижневартовске, Нижневартовск; ³ФГБНУ Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук Научно-исследовательский институт кардиологии, Томск, Россия.

Гарганеева Н. П.* — д.м.н., профессор, профессор кафедры общей врачебной практики и поликлинической терапии, Таминова И. Ф. — соискатель кафедры общей врачебной практики и поликлинической терапии, врач по спортивной медицине, Ворожцова И. Н. — д.м.н., профессор, в.н.с. отделения ультразвуковой и функциональной диагностики.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
garganeeva.np@gmail.com

ВЭМ — велоэргометрия, ЖЭ — желудочковая экстрасистолия, НРС — нарушения ритма сердца, НБПНПГ — неполная блокада правой ножки пучка Гиса, ПМК — пролапс митрального клапана, ССС — сердечно-сосудистая система, ХМЭКГ — холтеровское мониторирование электрокардиограммы, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКГ — электрокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография, феномен WPW — Wolf-Parkinson-White.

Рукопись получена 25.07.2017
Рецензия получена 21.09.2017
Принята к публикации 25.09.2017

ELECTROCARDIOGRAPHIC CONTROL FOR CARDIOVASCULAR SYSTEM IN SPORTSMEN AT PRECOMPETITION TRAINING

Garganeeva N. P.¹, Taminova I. F.^{1,2}, Vorozhtsova I. N.^{1,3}

Aim. To investigate on the electrocardiographic specifics of sportsmen at various stages of training and competition processes according to the sport type, intensity and training load type.

Material and methods. Totally, 136 male sportsmen assessed. Qualified sportsmen 116 persons (groups of improvement and mastery, age 22.07±4.10 y.o., in-sport time 5-15 years) were selected to the groups: I — wrestling (n=30), II — ski racing, biathlon (n=27), III — powerlifting (n=33), IV — volleyball (n=26). Group V — the controls (n=20), age 17.95±1.55 y.o., in-sport less than 3 years. Study methods were electrocardiography (ECG), Holter monitoring of ECG, echocardiography (EchoCG), veloergometry (VEM).

Results. During the preparation period of training-competition process, ECG changes, including cardiac rhythm disorders (CRD), were found in 93 of 136, that is 86 (63,2%) of quality sportsmen and 7 (5,1%) of controls (p=0,00001); during competition period — in 104 (76,5%) and 8 (5,9%) (p=0,00001), respectively. The prevalence of ECG changes in quality sportsmen at preparation trainings was 116 cases, in competition period — 165 (p<0,05). During the competition period, there was not just an increase of total number of CRD sportsmen, but sinus bradycardia cases number (p=0,0321), His bundle branches blocks (p=0,0455), repolarization

disorders (p=0,0034) and other changes, including concomitant. In 15 sportsmen there were first time discovered CRD required more detailed investigation (serious bradycardia, ventricular extrasystoly (VE), two-bundle blocks, WPW phenomenon, serious repolarization disorders).

Conclusion. With the increase of mastery, there is increased rate of ECG changes and CRD cases, that demands additional dynamic electrocardiographic control during the process of intensive training at competition period.

Russ J Cardiol 2017, 12 (152): 36–40
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-12-36-40>

Key words: electrocardiography, quality sportsmen, sport type, cardiac rhythm disorder.

¹Siberian State Medical University (SSMU), Tomsk; ²BI KMAO-Yugra Clinical Medical-Exercises Dispensary, Nizhnevartovsk branch, Nizhnevartovsk; ³Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Centre of RAS, Tomsk, Russia.

Электрокардиография (ЭКГ) остается одним из наиболее доступных и эффективных методов выявления потенциально опасных нарушений ритма сердца (НРС) в спорте и одним из ведущих показателей функциональной подготовленности спортсменов [1, 2]. В литературе нет единого мнения о распространенности НРС у спортсменов, что объясняется различными подходами к оценке встречающихся нарушений с учетом особенностей электрической активности миокарда физиологического спортивного сердца или с учетом патологических аритмий [3]. В рекомендациях по интерпретации 12-канальной электрокардиограммы у спортсменов, в 80% случаев, чаще у мужчин, выявляются различные нарушения ЭКГ, обусловленные физическими нагрузками, и не являющиеся противопоказанием к занятиям спортом, тогда как редкие, потенциально опасные изменения ЭКГ требуют дополнительного обследования [4]. Принятие решения о допуске спортсменов с НРС к тренировочно-соревновательному процессу является достаточно сложным и имеет существенную социальную значимость ввиду высокого риска развития фатальных осложнений и внезапной смерти [5, 6]. Значительный вклад в решение данной проблемы вносит ряд утвержденных документов [7, 8]. Изучение гемодинамических и электрокардиографических особенностей, учитывающих тип и интенсивность физических нагрузок, периоды подготовки спортсменов обеспечивает возможность динамического контроля состояния сердечно-сосудистой системы (ССС) [9].

Материал и методы

На базе Клинического врачебно-физкультурного диспансера обследованы 136 спортсменов мужского пола. Обязательным условием включения спортсменов в исследование было получение письменного информированного согласия (в соответствии Федеральным Законом РФ “Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации” от 21.11.2011 № 323-ФЗ). Спортсмены подразделены на группы в соответствии со спецификой вида спорта и продолжительностью спортивного стажа. Основные четыре группы (спортивного совершенствования и высшего спортивного мастерства) представлены 116 квалифицированными спортсменами (средний возраст $22,07 \pm 4,10$ года, спортивный стаж 5-15 лет). Тренировочный процесс у спортсменов I группы (вольная борьба, дзюдо, $n=30$) направлен на развитие скоростно-силовых качеств, II (лыжные гонки, биатлон, $n=27$) — выносливости, III (пауэрлифтинг, $n=33$) — силы, IV (волейбол, $n=26$) — ловкости и быстроты в спортивной игре. Контрольная, V группа ($n=20$) более молодая по возрасту (средний возраст $17,95 \pm 1,55$ года) была представлена спортсменами разных видов спорта (пауэрлифтинг, биатлон, лыжные гонки, волейбол, борьба), спортивный стаж

которых не превышал 3 года. Виды спорта определялась типом и интенсивностью динамических и/или статических нагрузок в соответствии с классификацией (Mitchell JH, et al. 2005) [10]. Так, спортсмены представляли: высокодинамические виды спорта (лыжные гонки, биатлон), среднединамические (борьба, волейбол), низкодинамические (пауэрлифтинг); высокостатические виды спорта (борьба, пауэрлифтинг), среднестатические (лыжные гонки, биатлон); низкостатические (волейбол).

Критерием отбора являлся допуск спортсмена к тренировкам и участию в соревнованиях. Критерии исключения: наличие кардиоваскулярной патологии и НРС высоких градаций. Функциональные методы исследования ССС: ЭКГ, ВЭМ, ЭхоКГ. Регистрация ЭКГ выполнялась на 6-канальном электрокардиографе “AT-2 plus” SCHILLER (Швейцария) в состоянии покоя и после выполнения стандартной нагрузки. Суточное ХМЭКГ проводилось с помощью монитора MT-200 фирмы, SCHILLER. ВЭМ проводилась на стресс системе “Cardiosoft” фирмы “Marquette” (GE Healthcare, Великобритания). Морфо-структурные показатели сердца изучали методом ЭхоКГ с доплерографией и цветовым доплеровским картированием на ультразвуковой системе “ACUSON Sequoia 512” (Siemens, Германия) с регистрацией изображения в M и V режимах. Статистическая обработка материала осуществлялась с помощью “STATISTICA 8.0”. Средние выборочные значения представлены в виде “среднее \pm стандартное отклонение среднего”. Взаимосвязь качественных признаков изучалась с помощью метода сравнения долей (Z-преобразование Фишера). Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости (p) равен 0,05.

Результаты и обсуждение

Сравнительный анализ результатов показал (табл. 1), что с ростом спортивного мастерства и стажем спортивной подготовки, а также в зависимости от тренировочно-соревновательного периода число спортсменов с зарегистрированными изменениями ЭКГ и НРС значительно превышает группу контроля. В подготовительном периоде изменения ЭКГ, включая НРС, были выявлены в общей группе у 93 из 136, при этом у 86 (63,2%) квалифицированных спортсменов и у 7 (5,1%) контрольной группы ($p=0,00001$), в соревновательном — у 104 (76,5%) и у 8 (5,9%) ($p=0,00001$), соответственно.

Среди всех квалифицированных спортсменов изменения ЭКГ имели 74,14% спортсменов в подготовительном периоде, тогда как 89,7% — в соревновательном периоде ($p<0,05$), причем, в каждой группе число спортсменов было достаточно высокое. В подготовительном периоде изменения ЭКГ в I группе были выявлены у 22 (73,33%) спортсменов, во II — у 24 (88,89%),

Таблица 1

Число спортсменов с выявленными изменениями ЭКГ в зависимости от периода тренировочно-соревновательного процесса и видов спорта

Число спортсменов	Группы спортивного совершенствования и высшего спортивного мастерства (n=116)					Р Уровень значимости, межгрупповые различия	
	Периоды	I группа (борьба), n=30	II группа (лыжи, биатлон), n=27	III группа (пауэрлифтинг), n=33	IV группа (волейбол), n=26		V группа Контроль, n=20
Подготовительный период		22 (73,33%)	24 (88,89%)	20 (60,60%)	20 (76,92%)	7 (35,0%)	$p_{1-2}=0,1372$ $p_{1-3}=0,1903$ $p_{1-4}=0,5108$ $p_{1-5}=0,0071$ $p_{2-3}=0,0074$ $p_{2-4}=0,4091$ $p_{2-5}=0,0001$ $p_{3-4}=0,0584$ $p_{3-5}=0,1110$ $p_{4-5}=0,0016$
Соревновательный период		29 (96,67%)	24 (88,88%)	29 (87,87%)	22 (84,62%)	8 (40,0)	$p_{1-2}=0,0621$ $p_{1-3}=0,0610$ $p_{1-4}=0,1147$ $p_{1-5}=0,0000$ $p_{2-3}=0,9730$ $p_{2-4}=0,7608$ $p_{2-5}=0,0091$ $p_{3-4}=0,7759$ $p_{3-5}=0,0054$ $p_{4-5}=0,0045$
Внутригрупповые различия		$p=0,0114$	$p=0,9434$	$p=0,0321$	$p=0,7137$	$p=0,5166$	

Таблица 2

Частота и структура выявленных изменений ЭКГ и НРС у 116 квалифицированных спортсменов (группы спортивного совершенствования и высшего спортивного мастерства) в зависимости от периода тренировочно-соревновательного процесса

Структура выявленных изменений ЭКГ и НРС	Периоды тренировочно-соревновательного процесса		Уровень значимости (p)
	Подготовительный период n=116	Соревновательный период n=165	
Синусовая брадикардия	52 (44,82%)	65 (56,03%)	$p=0,0321$
Синусовая тахикардия	6 (5,17%)	8 (6,89%)	$p=0,5590$
Экстрасистолия	6 (5,17%)	10 (8,62%)	$p=0,2742$
Миграция водителя ритма и предсердный ритм	5 (4,31%)	7 (6,03%)	$p=0,5306$
Атриовентрикулярная блокада I степени	3 (2,58%)	6 (5,17%)	$p=0,1405$
Пучковые блокады: НБПНПГ; двухпучковые блокады (блокады передней и задней ветвей левой ножки пучка Гиса, сочетание с блокадой правой ножки пучка Гиса)	22 (18,96%)	32 (26,72%)	$p=0,0455$
Синдром ранней реполяризации	14 (12,06)	15 (12,93%)	$p=0,8302$
Нарушения процессов реполяризации	8 (6,89)	21 (18,1%)	$p=0,0034$
Феномен WPW	0	1 (0,86)	

в III — у 20 (60,60%), в IV — у 20 (76,92%). Наибольшее число атлетов с изменениями ЭКГ наблюдалось во II группе, наименьшее — в III ($p_{2-3}=0,0074$).

В соревновательном периоде возросло число спортсменов с изменениями ЭКГ особенно, в группе I до 29 (96,6%) и в группе III до 29 (87,87%), соответственно ($p=0,0114$; $p=0,0321$), что можно объяснить исходным уровнем состояния ССС и направленно-

стью тренировок. Кроме того, в соревновательном периоде все I-IV группы квалифицированных спортсменов имели значимые различия с группой контроля ($p_{1-5}=0,0000$, $p_{2-5}=0,0091$, $p_{3-5}=0,0054$, $p_{4-5}=0,0045$).

Частота и структура зарегистрированных изменений ЭКГ в группах спортивного совершенствования и высшего спортивного мастерства представлена в таблице 2.

В период напряженных физических тренировок наблюдается увеличение количества изменений ЭКГ и НРС среди квалифицированных спортсменов со 116 случаев в подготовительном периоде до 165 случаев в соревновательном периоде ($p < 0,05$).

Синусовая брадикардия была наиболее характерной для спортсменов в соревновательном периоде, что свидетельствует об экономичности работы ССС при интенсивных физических нагрузках ($p = 0,0321$). Именно у спортсменов высокодинамических видов спорта (лыжные гонки, биатлон) значительно чаще как в подготовительном периоде у 18 (66,67%), так и в соревновательном у 20 (74,07%), на ЭКГ регистрировалась синусовая брадикардия, по сравнению с группой высокостатического вида спорта (пауэрлифтинга), где синусовая брадикардия в подготовительном периоде встречалась у 7 (21,21%) и в соревновательном — у 8 спортсменов (24,24%), соответственно ($p = 0,0004$; $p = 0,0001$).

Из других НРС следует отметить нарастание случаев экстрасистолии, преимущественно ЖЭ, несмотря на отсутствие значимости между периодами тренировочного процесса, увеличение случаев нарушения атриовентрикулярной проводимости I степени, а также значимое увеличение случаев блокад ножек пучка Гиса ($p = 0,0455$).

Неполная блокада правой ножки пучка (НБПНПГ) в подготовительном периоде выявлена у 19 (13,9%) квалифицированных спортсменов и у 5 (3,7%) в контрольной группе, в соревновательном — у 25 (18,4%) и у 4 (2,9%), соответственно. Двухпучковые блокады (блокады передней и задней ветви левой ножки пучка Гиса, сочетание с блокадой правой ножки пучка Гиса) впервые выявлены у 3 квалифицированных спортсменов в подготовительном периоде и у 7 в соревновательном.

Нарушения процессов реполяризации миокарда левого желудочка в подготовительном периоде наблюдались у 8 спортсменов, в соревновательном у 21 ($p = 0,0034$). Наибольшее увеличение их числа отмечено в I группе (с 3,33% до 20%; $p = 0,0443$) и в III (с 9,09% до 21,21%; $p = 0,0488$).

Установлено, что только у квалифицированных спортсменов впервые были выявлены НРС, требующие углубленного обследования (частая ЖЭ, двухпучковые блокады, выраженная брадикардия, феномен WPW, выраженные нарушения реполяризации миокарда), у 4 спортсменов в подготовительном и у 11 — в соревновательном периоде.

В соревновательном периоде наблюдалось увеличение не только общего числа спортсменов с изменениями ЭКГ во всех группах, но и увеличение числа случаев сочетанных нарушений. Наибольшее число спортсменов с сочетанными изменениями ЭКГ отмечено в группах I и III, высокостатических видов спорта (борьба, пауэрлифтинг), соответственно ($p = 0,0284$; $p = 0,0487$).

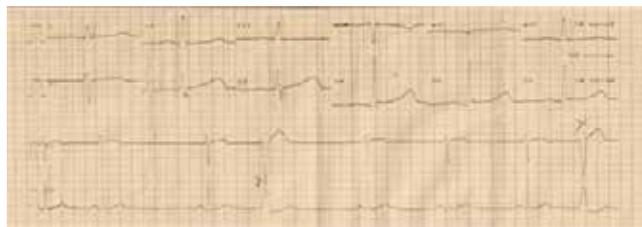


Рис. 1. ЭКГ мастера спорта (26 лет), выполненная в соревновательном периоде тренировочного процесса.



Рис. 2. ЭхоКГ мастера спорта (26 лет), выполненная в соревновательном периоде тренировочного процесса.

По данным ЭхоКГ, среди 116 квалифицированных спортсменов у 73 (62,93%) из них были выявлены различные виды малых соединительнотканых аномалий сердца. Пролапс митрального клапана (ПМК) I степени диагностирован у 38 (32,75%) спортсменов; ПМК гемодинамический с регургитацией II степени у 2 (1,7%). Ложные хорды левого желудочка были выявлены у 29 (25%) спортсменов, из них в 21 (18,1%) случае в сочетании с ПМК.

В качестве иллюстрации приводим клиническое наблюдение.

Спортсмен, мастер спорта, возраст 26 лет, занимается борьбой, спортивный стаж 15 лет. Рост 180 см, вес 95 кг. ИМТ 29,3 кг/м². При очередном профилактическом осмотре спортсмен был допущен к занятиям спортом и соревнованиям. В течение последних 2 месяцев в связи с предстоящими международными соревнованиями начались усиленные тренировки (2 тренировки в день по 2 часа 6 раз в неделю). При проведении внеплановой ЭКГ в период интенсивной подготовки к соревнованиям на ЭКГ в покое впервые была зарегистрирована желудочковая экстрасистолия (рис. 1). Ритм синусовый, брадикардия с ЧСС 43 в мин, нормальное положение ЭОС, синдром ранней реполяризации. При ХМЭКГ на фоне синусового ритма зарегистрированы ЖЭ — 7264 за сутки (одиночная монорморфная, в том числе по типу бигеминии, тригеминии, парная полиморфная) III ст. по В. Lown — 7264

днем — 2717; ночью — 4547, парная — 37; наджелудочковая экстрасистолия — 13 за сутки одиночная; паузы более 2 сек — 3 (макс. — 2664 мс). Депрессии ST не зарегистрировано. ЭхоКГ (рис. 2) — размеры камер и толщина стенок в пределах нормы, систолическая и диастолическая функция не нарушены. Выявлен ПМК I степени с регургитацией I степени. ВЭМ — Тест PWC 170: низкий уровень физической работоспособности 1344 кгм/мин, максимальное потребление кислорода 38 мл/мин/кг. Реакция артериального давления по гипертоническому типу. Спортсмен был отстранен от тренировок и направлен на консультацию к кардиологу (аритмологу).

Заключение

В результате исследования установлено, что в группах спортивного совершенствования и высшего спортивного мастерства изменения ЭКГ, включая НРС, регистрируются достаточно часто, у 74,14% спортсменов в подготовительном периоде и у 89,7% в соревновательном периоде. Также обнаружена высокая сочетаемость изменений ЭКГ, НРС и различных видов малых соединительнотканых аномалий сердца.

В соревновательном периоде наблюдается значи-

мое увеличение не только общего числа спортсменов с НРС, но нарастание случаев синусовой брадикардии ($p=0,0321$), блокад ножек пука Писа ($p=0,0455$), нарушений процессов реполяризации ($p=0,0034$) и других изменений.

Проведенный ЭКГ-контроль позволил впервые выявить у 15 спортсменов НРС, требующие углубленного обследования (выраженная брадикардия, ЖЭ, двухпучковые блокады, феномен WPW, выраженные нарушения процессов реполяризации миокарда).

Изменения ЭКГ, обусловленные тренировочным процессом, зачастую являются начальными проявлениями более глубоких дезадаптационных процессов при достижении высоких спортивных результатов.

С ростом спортивного мастерства увеличивается число зарегистрированных изменений ЭКГ и НРС, в том числе, сочетанных, что требует дополнительного динамического электрокардиографического контроля в процессе интенсивных тренировок соревновательного периода, несмотря на отсутствие нарушений при профилактических осмотрах спортсменов в декретированные сроки.

Литература

- Hodarev SV, Kuzina LV, London EM. Characteristics of electrocardiographic research in the sport cardiology. Therapeutic Physical Training and Sports Medicine 2010; 7 (79): 31-5. (In Russ.) Ходарев С. В., Кузина Л. В., Лондон Е. М. Особенности электрокардиографического исследования в спортивной кардиологии. Лечебная физкультура и спортивная медицина 2010, 79 (7): 31–5.
- Perkhurov AM. Analysis of electrocardiogram of athletes: Text book of methods with practicum for physicians. M.: Medpraktika. M., 2016. p. 76. (In Russ.) Перхуров А. М. Анализ электрокардиограммы спортсменов: Методическое пособие с практикумом для врачей. М.: Медпрактика. М., 2016 p. 76.
- Gavrilova EA. Cardiac rhythm disturbances and sports: Text book of methods. SPb.: 2012. p 76. (In Russ.) Гаврилова Е. А. Нарушения ритма сердца и спорт: Методическое пособие. СПб., 2012 p 76.
- Corrado D, Pelliccia A, Heidbuchel H, et al. Recommendations for interpretation of 12-lead electrocardiogram in the athlete. European Heart Journal 2010; 31 (2): 243-59.
- Mikhailova AV, Kalintsev VN, Smolensky AV. Life-threatening cardiac rhythm disorders in a sportsman (clinical observation). Therapeutist 2013; 3: 8-11. (In Russ.) Михайлова А. В., Калинин В. Н., Смоленский А. В. Жизнеопасные нарушения ритма сердца у спортсмена (клиническое наблюдение). Терапевт 2013, 3: 8-11.
- Maron BJ. Sudden death in young athletes. N. Engl J Med. 2003; 349: 1064-75.
- National guidelines on eligibility of athletes with deviations from the side of cardiovascular system for training-competitive process. Rational Pharmacotherapy in Cardiology 2011; 7 (6): 2-60. (In Russ.) Национальные рекомендации по допуску спортсменов с отклонениями со стороны сердечно-сосудистой системы к тренировочно-соревновательному процессу. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2011, 7 (6): 2-60.
- Sports medicine: National Guide. Mironov SP, Polyayev BA., Makarova GA., eds. M.: GEOTAR-Media, 2013. p. 1184. (In Russ.) Спортивная медицина: Национальное руководство. Под ред. С. П. Миронова, Б. А. Поляева, Г. А. Макаровой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013 p. 1184.
- Garganeeva NP, Taminova IF, Tyukalova LI, et al. Influence of dynamic and static physical activity on indices of intracardiac hemodynamics and physical efficiency in qualified athletes. Cardiovascular Therapy and Prevention 2015; 14 (5): 60-6. (In Russ.) Гарганеева Н. П., Таминова И. Ф., Тюкалова Л. И. и др. Влияние динамических и статических физических нагрузок на показатели внутрисердечной гемодинамики и физической работоспособности у квалифицированных спортсменов. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2015, 14 (5): 60-6.
- Mitchell JH, Haskell W, Snell P, et al. Task Force 8: classification of sports. J Am Coll Cardiol 2005; 45 (8):1364-67.

РАННИЕ ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА У ЖЕНЩИН

Крикунов П. В., Брыткова Я. В., Бернс С. А., Кожуховская О. Л., Стрюк Р. И.

Цель. Определить ранние эхокардиографические маркеры сердечно-сосудистого риска у женщин.

Материал и методы. У 76 женщин первой степени родства, составивших 61 семью, были выделены две группы: 26 дочерей, матери которых имели артериальную гипертензию (АГ) (1 группа); и 41 дочь от нормотензивных матерей (2 группа). Оценивались данные анамнеза, включая регистрацию факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, наследственность, антропометрические показатели, параметры двумерной эхокардиографии (ЭхоКГ), а также показатели тканевой доплерографии.

Результаты. У женщин 1 группы окружность талии (ОТ) и отношение ОТ/окружность бедер (ОБ) было достоверно выше, чем во 2 группе. При выполнении двумерной ЭхоКГ структурно-функциональные показатели функции левого желудочка (ЛЖ) находились в пределах нормативных значений, однако индекс объёма левого предсердия (ЛП) в 1 группе был достоверно выше по сравнению с дочерьми от нормотензивных матерей. Кроме того, в этой же 1 группе наблюдения были выявлены достоверные различия параметров тканевой доплерографии, характеризующих диастолическую функцию ЛЖ. Отношение E/e' как на латеральной, так и на септальной части митрального кольца не достигало патологических значений в обеих группах, поскольку они состояли из практически здоровых людей, однако в группе дочерей от гипертензивных матерей, эти показатели оказались достоверно выше, чем во 2 группе наблюдения.

Заключение. Ранними неблагоприятными факторами сердечно-сосудистого риска у женщин являются отягощенная наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям и АГ, маркеры метаболического синдрома в виде повышенных значений ОТ и ОТ/ОБ, а также объём ЛП и отношение E/e' , отражающие состояние диастолической функции ЛЖ.

Российский кардиологический журнал 2017, 12 (152): 41–46
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-12-41-46>

Ключевые слова: маркеры сердечно-сосудистого риска у женщин, артериальная гипертензия, абдоминальное ожирение, эхокардиография, диастолическая функция.

ФГБОУ ВО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова Минздрава России, Москва, Россия.

Крикунов П. В.* — к. м. н., доцент кафедры внутренних болезней стоматологического факультета, Брыткова Я. В. — д. м. н., доцент кафедры внутренних болезней стоматологического факультета, Бернс С. А. — д. м. н., профессор кафедры внутренних болезней стоматологического факультета, Кожуховская О. Л. — старший лаборант кафедры внутренних болезней стоматологического факультета, Стрюк Р. И. — Заслуженный врач РФ, д. м. н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней стоматологического факультета.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
 pavkrik@mail.ru

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ДФ — диастолическая функция, ДЭхоКГ — доплерэхокардиография, ЛЖ — левый желудочек, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, ИМТ — индекс массы тела, ИОЛП — индекс объёма левого предсердия, МЖП — межжелудочковая перегородка, ОБ — окружность бёдер, ОТ — окружность талии, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТДГ — тканевая доплерография, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭхоКГ — эхокардиография.

Рукопись получена 30.11.2017

Рецензия получена 01.12.2017

Принята к публикации 04.12.2017

EARLY ECHOCARDIOGRAPHIC MARKERS OF CARDIOVASCULAR RISK IN WOMEN

Krikunov P. V., Brytkova Ya. V., Berns S. A., Kozhukhovskaya O. L., Stryuk R. I.

Aim. To define early echocardiographic markers of cardiovascular risk in women.

Material and methods. In 76 females, of 1st degree of kinship, from 61 families, two groups were selected: 26 daughters, whose mothers have arterial hypertension (AH) — group 1; 41 daughters from normotensive mothers — group 2. Anamnesis was assessed, including registration of cardiovascular risk factors, heredity, anthropometry, bidimensional echocardiography (EchoCG), and tissue Doppler.

Results. In women from group 1, waist circumference (WC) and waist/hip ratio were significantly higher than in group 2. In bidimensional EchoCG, structural and functional parameters of the left ventricle function (LV) were within the reference values, however left atrium volume index in group 1 was significantly higher in comparison with the daughters from normotensive mothers. Also, in the group 1, there were significant differences of tissue Doppler values that characterize diastolic LV function. Relation E/e' on lateral and septal areas of the mitral valve did not reach pathological values in both groups, as the in groups almost healthy persons were included; in the group of daughters form

hypertensive mothers though, these parameters were significantly higher than in the group 2.

Conclusion. Early adverse factors of cardiovascular risk in women are inheritance for cardiovascular diseases and AH, markers of metabolic syndrome (increased WC and waist/hip ratio), and left atrium volume and E/e' that represent diastolic function of the LV.

Russ J Cardiol 2017, 12 (152): 41–46
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-12-41-46>

Key words: cardiovascular risk markers in women, arterial hypertension, abdominal obesity, echocardiography, diastolic dysfunction.

A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (MSUMD), Moscow, Russia.

Заболевания сердечно-сосудистой системы являются основной причиной фатальных и инвалидизирующих осложнений в экономически развитых странах. Большой вклад в развитие этих осложнений вносит одно из самых распространённых заболева-

ний — артериальная гипертензия (АГ). В 12 регионах России, отличающихся по климатическим, географическим, экономическим и демографическим характеристикам, был проведён скрининг АГ, получивший название “Эпидемиология сердечно-сосудистых

заболеваний (ЭССЕ-РФ)”, в котором приняли участие более 5,5 тыс. мужчин и почти 10 тыс. женщин, показавший, что распространенность АГ среди лиц 25-64 лет составила 44% [1]. По данным Egan VM, et al. [2] частота АГ у женщин с возрастом значительно возрастает, а у лиц старше 60 лет она может достигать 70-80%. Считается, что в пожилом возрасте у женщин АГ является мощным предиктором коронарного риска [3].

Помимо того, что АГ является одним из наиболее распространенных заболеваний, она также является основной причиной развития хронической сердечной недостаточности (ХСН) [4, 5]. Важную роль в патогенезе ХСН у больных АГ играют нарушения диастолической функции левого желудочка (ЛЖ) [6]. Распространенность диастолической сердечной недостаточности высока и по разным данным составляет от 22% до 73% [7]. Её диагностика основывается на выявлении клинических симптомов ХСН у больных с сохранённой фракцией выброса (ФВ) ЛЖ и нарушенной диастолической функцией (ДФ). Важными показателями выявления ХСН этого вида Европейское общество кардиологов считает индекс объёма левого предсердия (ИОЛП) более 34 мл/м², индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) ≥ 115 г/м² для мужчин и ≥ 95 г/м² для женщин [5]. Дополнительными важными эхокардиографическими параметрами являются показатели тканевой доплерографии (ТДГ) — среднее ранней диастолической скорости движения септальной и латеральной части митрального кольца $e' > 9$ см/с, а также отношение пиковых скоростей раннего трансмитрального кровотока и раннего диастолического движения митрального кольца $E/e' \geq 13$. В исследованиях было показано, что у больных АГ, даже при нормальных параметрах трансмитрального кровотока, регионарные нарушения диастолической функции миокарда выявляются еще до структурно-геометрической перестройки левого желудочка, повышение отношения E/e' можно считать у больных АГ более ранним предиктором развития ХСН [8]. В связи с этим, практический интерес представляет изучение этих параметров как у пациентов с АГ и наличием ХСН с сохранённой ФВ, так и на преклинических стадиях развития ХСН. Ранняя диагностика нарушений функционального состояния миокарда, возможно, будет способствовать более раннему началу лечения таких больных, что является залогом улучшения прогноза сердечной недостаточности [9]. Учитывая вышеизложенное, целью настоящего исследования явился поиск ранних маркеров сердечно-сосудистого риска с позиций нарушения диастолической функции миокарда.

Материал и методы

Данное исследование было проведено в рамках государственного задания по теме: “Маркеры рисков

здоровья и триггеры патогенеза сердечно-сосудистых, аутоиммунных, онкологических заболеваний у женщин” — проект “Три возраста женщины”. После подписания информированного согласия комплексное клиничко-лабораторное и инструментальное обследование проведено 76 женщинам первой степени родства, составившим 61 семью, из которых у 37% имелась АГ, 63% были практически здоровыми. При этом, около 40% пациенток не знали о наличии у них АГ, а среди женщин с диагностированной ранее АГ только 60% постоянно принимали антигипертензивные препараты. На основании данных анамнеза и результатов клиничко-инструментального обследования у женщин с АГ была диагностирована гипертоническая болезнь I-II стадии (ВОЗ/МОАГ, 2013) [10].

Включенные в исследование пациентки были разделены на 2 группы: 26 дочерей, матери которых имели АГ, составили 1 группу; во вторую группу были включены 41 дочь, матери которых были практически здоровы. Необходимо отметить, что дочери обеих групп имели нормальный уровень АД и были практически здоровы.

У всех женщин оценивали данные анамнеза, в том числе, регистрировали факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и наследственность, также рассчитывали индекс массы тела (ИМТ), измеряли окружность талии (ОТ) и бедер (ОБ), оценивали отношение ОТ/ОБ. Значения ОТ, специфичные для европеоидной расы (отрезные точки), соответствовали ≥ 80 см [11].

Офисное измерение артериального давления (АД) проводили сфигмоманометром по стандартной методике: трижды на обеих руках с 5-минутным интервалом, сидя в удобной позе, с рукой, располагающейся на столе. За конечное (регистрируемое) АД принимали среднее из трех измерений.

На аппарате “Philips HD15” проводили двухмерную эхокардиографию (ЭхоКГ), доплер-эхокардиографию (ДЭхоКГ) трансмитрального кровотока с определением стандартных показателей ДФ, ТДГ митрального кольца в области межжелудочковой перегородки (МЖП) и боковой стенки ЛЖ с определением ранней диастолической скорости движения септальной и латеральной части митрального кольца (e'), поздней диастолической скорости движения септальной и латеральной части митрального кольца (a'), а также отношения пиковых скоростей раннего трансмитрального кровотока и раннего диастолического движения митрального кольца (E/e').

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью пакета прикладных программ Statistica версии 7.0 (StatSoft Inc., США). При выборе метода сравнения данных учитывалась нормальность распределения признака. Для проверки гипотезы о равенстве средних для двух групп использовали критерий Стьюдента (t-критерий) или непара-

Таблица 1

Клинико-anamnestические показатели
в группах наблюдения, M±SD

Показатель	1 группа (n=26)	2 группа (n=41)	p
Возраст, лет	26,6±6,7	24,7±7,7	0,30
Курение, чел. (%)	4 (15,4%)	3 (7,3%)	0,18
Соблюдение принципов правильного питания, чел. (%)	3 (11,5%)	2 (4,9%)	0,42
Активный образ жизни, чел. (%)	13 (50,0%)	18 (43,9%)	0,74
Отягощенная наследственность по ССЗ, чел. (%)	20 (76,9%)	7 (17,1%)	0,01
Отягощенная наследственность по АГ, чел. (%)	19 (73,1%)	5 (12,2%)	0,02
Заболевания почек, чел. (%)	3 (11,5%)	2 (4,9%)	0,79
ИМТ, кг/м ²	23,5±5,0	21,7±3,2	0,07
ОТ, см	76,2±11,2	71,2±8,6	0,046
ОБ, см	99,5±10,4	97,9±7,1	0,47
ОТ/ОБ	0,76±0,05	0,73±0,05	0,005
САД, мм рт.ст.	109,9±9,2	108,3±13,1	0,57
ДАД, мм рт.ст.	70,9±9,3	70,8±9,0	0,63
ЧСС, уд./мин	70,9±9,3	73,4±8,8	0,28

Сокращения: ИМТ — индекс массы тела, ОТ — объём талии, ОБ — объём бёдер, САД — систолическое артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, ЧСС — частота сердечных сокращений.

метрический критерий Манна-Уитни. Вероятность различий подсчитывали с точностью до 0,01. Значимыми признавались различия при $p < 0,05$.

Результаты

По данным, представленным в таблице 1, видно, что женщины обеих групп наблюдения были сопоставимы по возрасту, факту курения, частоте соблюдения принципов правильного питания и ведению активного образа жизни. Однако у дочерей, матери которых имели АГ, выявлены достоверные различия в отношении отягощённой наследственности по ССЗ и АГ, которые наблюдались в 4 раза чаще по сравнению с дочерьми от нормотензивных матерей. Хотя ИМТ у женщин 1 и 2 групп находился в пределах нормативных значений и достоверно не отличался, но ОТ и отношение ОТ/ОБ у обследованных 1 группы было достоверно выше, чем во 2 группе. Показатели АД и ЧСС также достоверно не различались (табл. 1).

При анализе данных, полученных при проведении двухмерной ЭхоКГ, необходимо отметить, что все структурно-функциональные параметры соответствовали среднему возрасту исследуемой группы и не выходили за пределы физиологической нормы (табл. 2). Однако уже в этом возрастном диапазоне были выявлены достоверные различия в размере левого предсердия. У дочерей, матери которых имели АГ, ИОЛП был более высоким, чем у дочерей от нормотензивных матерей (рис. 1).

Таблица 2

Показатели двухмерной ЭхоКГ
в группах наблюдения, M±SD

Показатель	1 группа (n=26)	2 группа (n=41)	p
ФВ, %	67,32±4,03	68,93±4,86	0,17
ИОТ	0,29±0,03	0,29±0,04	0,67
ИММЛЖ, г/м ²	62,5±9,0	59,5±10,6	0,24
ИКДО, мл/м ²	54,80±11,16	56,17±7,11	0,55
ИКСО, мл/м ²	18,20±3,71	17,46±3,13	0,39
ИКДР, см/м ²	2,74±0,20	2,71±0,20	0,59
ИДЛП, см/м ²	1,94±0,28	1,90±0,22	0,47
ИОЛП, мл/м ²	22,4±6,0	19,4±3,7	0,01
ИОПП, мл/м ²	18,62±5,95	19,46±4,22	0,51
ПЖ рsax, см	2,67±0,43	2,62±0,54	0,67
ПЖ 4-ch., см	3,40±0,42	3,32±0,35	0,41

Сокращения: ФВ — фракция выброса ЛЖ, ИОТ — индекс относительной толщины, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, ИКДО — индекс конечно-диастолического объёма левого желудочка, ИКСО — индекс конечно-систолического объёма левого желудочка, ИКДР — индекс конечно-диастолического размера левого желудочка, ИДЛП — индекс длины левого предсердия, ИОЛП — индекс объёма левого предсердия, ИОПП — индекс объёма правого предсердия, ПЖ рsax — диаметр выносящего тракта правого желудочка в парастернальной позиции по короткой оси, ПЖ 4-ch — диаметр правого желудочка в апикальной четырёхкамерной позиции.

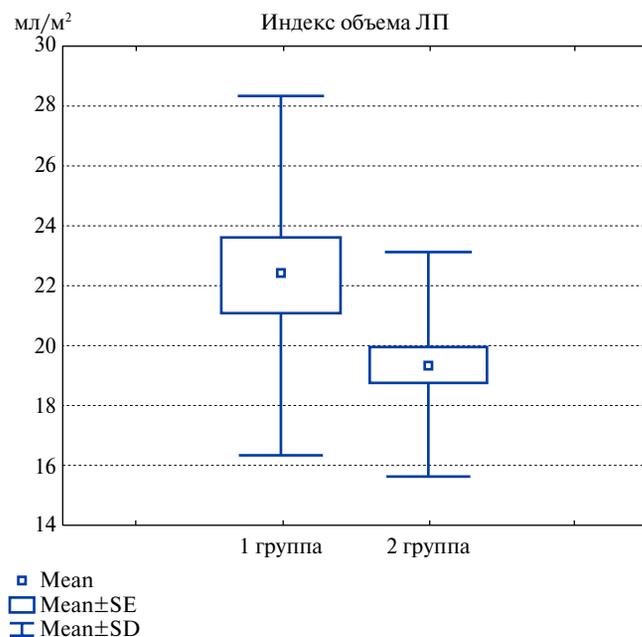


Рис. 1. Индекс объёма ЛП в группах наблюдения.

При анализе рутинных параметров ДФ по данным трансмитрального кровотока, а также кровотока в лёгочных венах, достоверных различий между группами наблюдения не выявлялось, а сами параметры находились в пределах нормативных значений для данной возрастной группы. Тем не менее, при исполь-

Таблица 3
ЭхоКГ-показатели тканевой доплерографии
в группах наблюдения, M±SD

Показатель	1 группа (n=26)	2 группа (n=41)	p
S med, см/с	9,14±1,05	8,91±1,15	0,42
e' med, см/с	11,67±2,06	12,67±2,20	0,07
a' med, см/с	8,87±1,53	8,56±1,74	0,48
E/e' med	9,55±2,28	8,52±1,50	0,03
e'/a' med	1,35±0,31	1,51±0,37	0,09
MPI TDI med	0,26±0,11	0,29±0,13	0,48
S lat, см/с	10,53±2,48	10,93±1,67	0,43
e' lat, см/с	16,35±2,72	17,46±2,89	0,13
a' lat, см/с	8,38±2,64	8,37±2,44	0,98
E/e' lat, см/с	6,80±1,46	6,09±0,97	0,02
e'/a' lat, см/с	2,21±0,76	2,21±0,72	0,98
MPI TDI lat	0,31±0,16	0,32±0,12	0,70

Сокращения: S med — систолическая скорость движения септальной части митрального кольца, e' med — ранняя диастолическая скорость движения септальной части митрального кольца, a' med — поздняя диастолическая скорость движения септальной части митрального кольца, E/e' med — отношение ранней диастолической скорости трансмитрального кровотока и ранней диастолической скорости движения септальной части митрального кольца, e'/a' med — отношение ранней и поздней диастолической скорости движения септальной части митрального кольца, MPI TDI med — индекс производительности миокарда (myocardial performance index, Tei-индекс) по данным тканевой доплерографии септальной части митрального кольца, S lat — систолическая скорость движения латеральной части митрального кольца, e' lat — ранняя диастолическая скорость движения латеральной части митрального кольца, a' lat — поздняя диастолическая скорость движения латеральной части митрального кольца, E/e' lat — отношение ранней диастолической скорости трансмитрального кровотока и ранней диастолической скорости движения латеральной части митрального кольца, e'/a' lat — отношение ранней и поздней диастолической скорости движения латеральной части митрального кольца, MPI TDI lat — индекс производительности миокарда (myocardial performance index, Tei-индекс) по данным тканевой доплерографии латеральной части митрального кольца.

зовании более современной методики ТДГ были выявлены достоверные различия параметров диастолической функции, характеризующих давление наполнения в левом желудочке — отношения E/e' как на латеральной, так и на септальной части митрального кольца. Их уровень не достигал патологических значений в обеих группах, поскольку они состояли из практически здоровых людей, однако в группе дочерей, у матерей которых наблюдалась АГ, эти показатели оказались более высокими (табл. 3).

Также необходимо отметить, что значение отношения E/e' на септальной части митрального кольца во 2 группе лишь ненамного превышало границу нормы, в то время как в 1 группе оно однозначно попадало в так называемую “серую зону” (>8) (рис. 2). Данный феномен может свидетельствовать о наличии скрытой диастолической дисфункции в этой группе женщин, которая может стать явной при дебюте АГ. Остальные показатели достоверно между группами не различались.

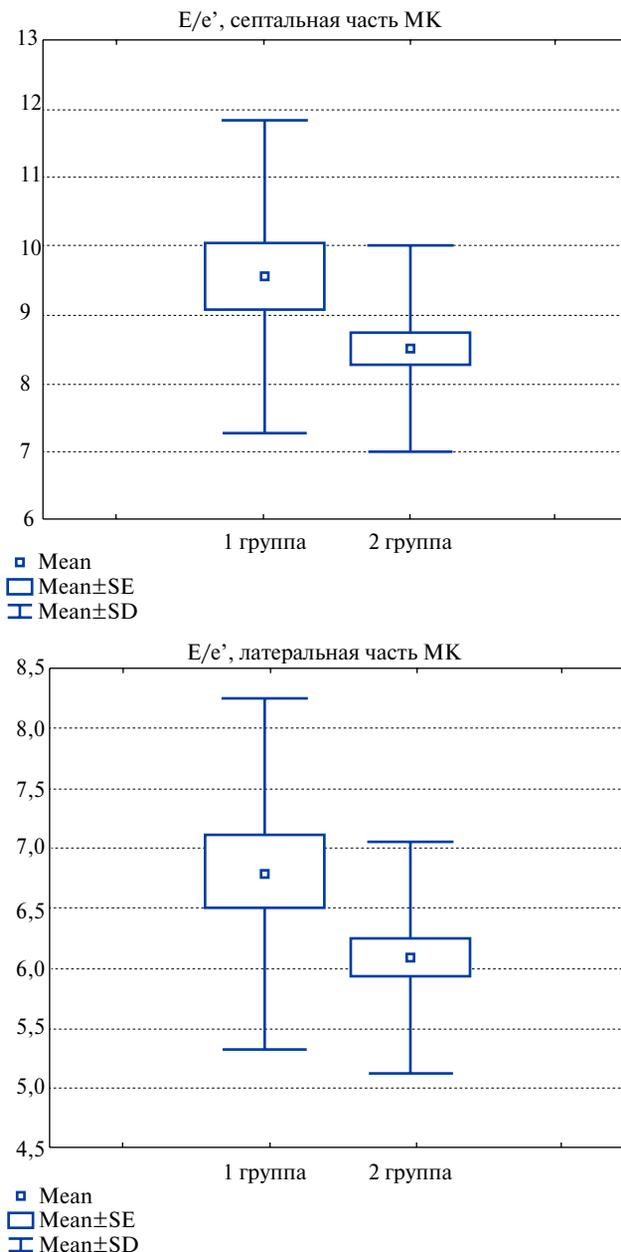


Рис. 2. Отношение E/e' на септальной и латеральной части митрального кольца в группах наблюдения.

Обсуждение

В настоящее время имеется большое количество эпидемиологических исследований, доказавших роль различных модифицируемых и немодифицируемых факторов риска в развитии АГ, в том числе отягощенной наследственности [12]. Результаты проведенного нами исследования показали высокий процент отягощенной наследственности по ССЗ и по АГ в 1 группе наблюдения, что может внести свой существенный вклад в развитие ССЗ в последующем. Кроме того, обращает внимание, что соблюдение принципов правильного питания придерживались лишь 12% женщин в 1 группе и 5% во второй группе наблюдения.

Между тем, показана взаимосвязь здорового питания в подростковом возрасте и здоровых пищевых привычек на протяжении всей жизни и более низкого риска развития ССЗ [13]. В частности, в исследовании CARDIA было продемонстрировано, что у участников, придерживавшихся модифицированной средиземноморской диеты в молодом возрасте, имелся низкий риск развития метаболического синдрома в среднем возрасте [14]. Как уже было отмечено выше, ИМТ в обеих группах наблюдения находился в пределах физиологической нормы, однако ОТ и ОТ/ОБ были достоверно выше в 1 группе обследованных. Таким образом, можно говорить о том, что у дочерей, матери которых имели АГ, имеются признаки метаболического синдрома. Исследователи отмечают, что увеличение веса после 18 лет является фактором риска развития ССЗ и, несмотря на то, что в некоторых мета-анализах нет точных данных о каком-либо влиянии снижения веса на уменьшение общей смертности и ССЗ у женщин [15], считают оптимальным ИМТ менее 25 кг/м^2 и ОТ менее 88 см [16]. Таким образом, есть основания предполагать, что ОТ и ОТ/ОБ, оказавшиеся достоверно более высокими в 1 группе, можно рассматривать в качестве прогностически неблагоприятного фактора метаболических нарушений, способствующих раннему изменению параметров диастолической функции.

Левое предсердие (ЛП) выполняет три основные физиологические функции, влияющие на наполнение левого желудочка (ЛЖ). Прежде всего, оно функционирует как насос, обеспечивающий 15-30% наполнения ЛЖ, во-вторых, как резервуар для венозного возврата из легких во время систолы желудочков и еще — как конduit, обеспечивающий поток крови из ЛП в ЛЖ в фазу ранней диастолы [17]. Увеличение размеров ЛП ассоциируется с развитием неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [18]. Увеличение размеров предсердий чаще всего связано с растяжением их стенок в результате повышенного давления наполнения [19]. Хотя объемная перегрузка тоже может быть причиной увеличения размера ЛП, неблагоприятные исходы, связанные с увеличением его размера и объема, более тесно связаны именно с увеличением давления наполнения. Существует взаимосвязь между увеличением размера ЛП и развитием фибрилляции предсердий и инсульта [20], а также повышением риска общей смертности после ИМ [21] и повышением риска смерти и госпитализаций у больных дилатационной кардиомиопатией [22]. Расширение ЛП является маркером как тяжести, так и длительности диастолической дисфункции и степени повышения давления в ЛП [18, 19].

Часто рутинно определяются неиндексированные нормальные значения объема ЛП, однако в клинической практике индексирование позволяет учесть раз-

личия в конституции пациента, поэтому следует использовать индексированный к площади поверхности тела объем ЛП. В силу того, что риск сердечно-сосудистых событий тесно связан с размерами ЛП, знание нормативов не только дает нам понимание степени дилатации ЛП, но, что еще более важно, позволяет оценить риск развития этих событий. К настоящему времени опубликован целый ряд статей в рецензируемых журналах, в которых показано прогрессивное увеличение риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с объемом ЛП выше указанных нормальных значений [20-23]. Таким образом, измерение индексированного объема ЛП в настоящий момент стало частью рутинного эхокардиографического исследования, поскольку этот показатель отражает степень и длительность повышения давления наполнения ЛП, а также является мощным предиктором неблагоприятного исхода заболевания.

Тканевые скорости движения митрального кольца являются мощными предикторами исхода во множестве случаев [24]. Отношение E/e' также имеет прогностическое применение. Показано, что при $E/e' \geq 15$, оно имеет независимую прогностическую значимость помимо натрийуретического пептида В-типа и ФВ ЛЖ [25]. Несмотря на то, что проведенные исследования больше концентрировались на пациентах после инфаркта миокарда или с ХСН, чем с АГ, недавно Sharp AS, et al. [26] показали прогностическое значение отношения E/e' у пациентов с несложившейся АГ, независимое от массы миокарда ЛЖ. Базируясь на этих данных, рекомендации 2013г по диагностике и лечению АГ Европейского общества кардиологов/Европейского общества гипертонии поддерживают использование отношения E/e' для выявления поражения сердца как органа-мишени при “гипертоническом сердце” [10].

В нашем исследовании как индексированный объем ЛП, так и отношение E/e' на септальной и латеральной сторонах митрального кольца оказались достоверно более высокими в группе дочерей от гипертонивных матерей. Данная тенденция может свидетельствовать о начальных проявлениях диастолической дисфункции, об определенной “готовности” сердца к развитию неблагоприятных изменений в случае появления АГ и дальнейшего развития ХСН.

Заключение

Таким образом, результаты проведенного нами исследования показали, что у дочерей, матери которых имеют АГ, важными прогностическими составляющими сердечно-сосудистого риска, кроме наследственной отягощенности по ССЗ и АГ, являются маркеры метаболического синдрома в виде начальных признаков абдоминального ожирения, а также объем ЛП и отношение E/e' , отражающие состояние диастолической функции ЛЖ.

Литература

- Boytsov SA, Balanova YA, Shalnova SA, et al. Arterial hypertension among individuals of 25-64 years old: prevalence, awareness, treatment and control. By the data from ECCD. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2014; 13 (4): 4-14. DOI: 10.15829/1728-8800-2014-4-4-14. (In Russ.) Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Шальнова С.А. и др. Артериальная гипертония среди лиц 25-64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014; 13 (4): 4-14.
- Egan BM, Zhao Y, Axon RN. US trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension, 1988-2008. JAMA 2010 May 26; 303 (20): 2043-50. DOI: 10.1001/jama.2010.650.
- Ridker PM, Buring JE, Rifai N, Cook NR. Development and validation of improved algorithms for the assessment of global cardiovascular risk in women: the Reynolds Risk Score. JAMA 2007 Feb 14; 297 (6): 611-9. DOI: 10.1001/jama.297.6.611.
- Cheng S, Xanthakis V, Sullivan LM, et al. Correlates of echocardiographic indices of cardiac remodeling over the adult life course: longitudinal observations from the Framingham Heart Study. Circulation 2010; 122: 570-8. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.937821.
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J. 2016 Jul 14; 37 (27): 2129-200. DOI: 10.1002/ehfj.592.
- Ageev FT, Danielyan MO, Mareev VYu, et al. Patients with chronic heart failure in the Russian outpatient practice: contingent features, diagnosis and treatment (according to EPOCH-O-CHF epidemiological program. Russian Heart Failure Journal. 2004; 5 (1): 4-7. (In Russ.) Агеев Ф.Т., Даниелян М.О., Мареев В.Ю. и др. Больные с хронической сердечной недостаточностью в Российской амбулаторной практике: особенности контингента, диагностики и лечения (по материалам исследования ЭПОХА-О-ХСН). Журнал Сердечная недостаточность 2004; 5 (1): 4-7.
- van Riet EE, Hoes AW, Wagenaar KP, et al. Epidemiology of heart failure: the prevalence of heart failure and ventricular dysfunction in older adults over time. A systematic review. Eur J Heart Fail 2016 Mar; 18 (3): 242-52. DOI: 10.1002/ehfj.483.
- Vasyuk YA, Hadzegova AB, Ivanova SV, et al. Tissue Dopplerography in early diagnosis of functional myocardial disorders in arterial hypertension. Rational Pharmacother. Card. 2008; 1: 39-43. (In Russ.) Васюк Ю.А., Хадзегова А.Б., Иванова С.В. и др. Тканевая доплерография в ранней диагностике функциональных нарушений миокарда при артериальной гипертензии. Рациональная фармакотерапия в кардиологии, 2008; 1: 39-43.
- Belenkov Yu.N., Mareev V.Yu. How do we diagnose and treat heart failure in real clinical practice at the beginning of the XXI century? The results of the study IMPROVEMENT HF. Consilium medicum 2001; 3 (2): 35-9. (In Russ.) Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. Как мы диагностируем и лечим сердечную недостаточность в реальной клинической практике в начале XXI века? Результаты исследования IMPROVEMENT HF. Consilium medicum 2001; 3 (2): 35-9.
- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2013; 34: 2159-219. DOI: 10.1093/eurheartj/ehf151.
- Ahmadi A, Leipsic J, Feuchtnier G, et al. Is Metabolic Syndrome Predictive of Prevalence, Extent, and Risk of Coronary Artery Disease beyond Its Components? Results from the Multinational Coronary CT Angiography Evaluation for Clinical Outcome: An International Multicenter Registry (CONFIRM). PLoS One. 2015 Mar 3; 10 (3): e0118998. DOI: 10.1371/journal.pone.0118998.
- Perk J, De Backer G, Gohlke H, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). Eur Heart J. 2012 Jul; 33 (13): 1635-701. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs092.
- Paynter NP, Kiefe CI, Lewis CE, et al. Accumulation of metabolic cardiovascular risk factors in black and white young adults over 20 years. J Am Heart Assoc. 2015 Apr 24; 4 (4): pii: e001548. DOI: 10.1161/JAHA.114.001548.
- Steffen LM, Van Horn L, Daviglus ML, et al. A modified Mediterranean diet score is associated with a lower risk of incident metabolic syndrome over 25 years among young adults: the CARDIA (Coronary Artery Risk Development in Young Adults) study. Br. J. Nutr. 2014; 112: 1654-61. DOI: 10.1017/S0007114514002633.
- Semlitsch T, Jeitler K, Berghold A, et al. Longterm effects of weightreducing diets in people with hypertension. Cochrane Database Syst Rev. 2016 Mar 2; 3: CD008274. DOI: 10.1002/14651858.CD008274.pub3.
- Mosca L, Benjamin EJ, Berra K, et al. Effectiveness based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women 2011 update: a guideline from the American heart association. Circulation 2011; 123: 1243-62. DOI: 10.1161/CIR.0b013e31820faaf8.
- Spencer KT, Mor-Avi V, Gorcsan III J, et al. Effects of aging on left atrial reservoir, conduit, and booster pump function: a multi-institution acoustic quantification study. Heart 2001; 85: 272-7. DOI: 10.1136/heart.85.3.272.
- Tsang TS, Barnes ME, Gersh BJ, et al. Left atrial volume as a morphophysiological expression of left ventricular diastolic dysfunction and relation to cardiovascular risk burden. Am J Cardiol 2002; 90: 1284-9. DOI: 10.1016/S0002-9149(02)02864-3.
- Simek CL, Feldman MD, Haber HL, et al. Relationship between left ventricular wall thickness and left atrial size: comparison with other measures of diastolic function. J Am Soc Echocardiogr 1995; 8: 37-47. DOI: 10.1016/S0894-7317(05)80356-6.
- Tsang TS, Barnes ME, Bailey KR, et al. Left atrial volume: important risk marker of incident atrial fibrillation in 1655 older men and women. Mayo Clin Proc 2001; 76: 467-75. DOI: 10.4065/76.5.467.
- Moller JE, Hillis GS, Oh JK, et al. Left atrial volume: a powerful predictor of survival after acute myocardial infarction. Circulation 2003; 107: 2207-12. DOI: 10.1161/01.CIR.0000066318.21784.43.
- Sabharwal N, Cemin R, Rajan K, et al. Usefulness of left atrial volume as a predictor of mortality in patients with ischemic cardiomyopathy. Am J Cardiol 2004; 94: 760-3. DOI: 10.1016/j.amjcard.2004.05.060.
- Losi MA, Betocchi S, Aversa M, et al. Determinants of atrial fibrillation development in patients with hypertrophic cardiomyopathy. Am J Cardiol 2004; 94: 895-900. DOI: 10.1016/j.amjcard.2004.06.024.
- Wang M, Yip GW, Wang AY, et al. Tissue Doppler imaging provides incremental prognostic value in patients with systemic hypertension and left ventricular hypertrophy. J Hypertens 2005; 23: 183-91.
- Dokainish H, Zoghbi WA, Lakkis NM, et al. Incremental predictive power of b-type natriuretic peptide and tissue Doppler echocardiography in the prognosis of patients with congestive heart failure. J Am Coll Cardiol 2005; 45: 1223-6. DOI: 10.1016/j.jacc.2005.01.025.
- Sharp AS, Tapp RJ, Thom SA, et al. Tissue Doppler e/e' ratio is a powerful predictor of primary cardiac events in a hypertensive population: an ASCOT substudy. Eur Heart J 2010; 31: 747-52. DOI: 10.1093/eurheartj/ehp498.

МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ ТОМОГРАФИЯ СЕРДЦА В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА У БОЛЬНЫХ НЕОБСТРУКТИВНЫМ КОРОНАРНЫМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ

Рябов В. В.^{1,2,3}, Гомбоева С. Б.^{1,2}, Шелковникова Т. А.¹, Баев А. Е.¹, Ребенкова М. С.^{1,2}, Роговская Ю. В.^{1,2}, Усов В. Ю.¹

Цель. Изучить нозологическую структуру острого коронарного синдрома (ОКС) у пациентов с необструктивным коронарным атеросклерозом (НОКА) до и после магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца.

Материал и методы. Выполнено нерандомизированное, открытое, контролируемое исследование (NCT02655718). Включали пациентов с ОКС старше 18 лет, наличием НОКА (интактные коронарные артерии/стеноз $\leq 50\%$), подтвержденным инвазивной коронарной ангиографией (ИКАГ). Больные, ранее подвергавшиеся реваскуляризации коронарных артерий, в исследование не включались.

Результаты. В 2016 г в отделение неотложной кардиологии (ОНК) госпитализировано 913 больных ОКС. У 44 (4,8%) пациентов выявлен НОКА. Средний возраст был $54 \pm 10,4$ лет, доля мужчин 68%, по основным клинико-anamnestическим характеристикам группы с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST и без подъема (ОКСПСТ и ОКСБПСТ) были сопоставимы. Интактные коронарные артерии визуализированы у 16 (53%), невыраженный коронарный атеросклероз диагностирован — у 14 (32%), замедление коронарного кровотока у 22 (73%). По результатам МРТ сердца с контрастированием, выполненной через 11 ± 8 дней (от 2 до 43 дней) от начала ОКС, признаки отека миокарда выявлены у 18 (41%) больных, гиперемии у 13 (30%) и фиброза у 40 (91%), у одного пациента изменений не выявлено.

Нозологическая структура ОКС при НОКА после проведения МРТ сердца была представлена: острым инфарктом миокарда (ОИМ) в 24 (55%) случаях, нестабильной стенокардией (НС) — в 6 (14%), псевдокоронарным вариантом течения миокардита — в 10 (23%), острым расслоением аорты — в 1 (2%), посттравматическим кардиосклерозом — в 1 (2%), врожденным пороком сердца (ВПС) — в 1 (2%), манифестацией синдрома Вольфа-Паркинсона-Уайта (WPW) — в 1 (2%). Госпитальная летальность составила 2%. При сопоставлении исходов ОКС до и после проведения МРТ сердца отмечено статистически значимое увеличение доли пациентов с миокардитом на 20%.

Заключение. Частота встречаемости ОКС при НОКА составила 4,8%, что соответствует литературным данным. Больные ОКС при НОКА представляют гетерогенную группу больных ОИМ, НС, миокардитом, острым расслоением аорты, посттравматическим кардиосклерозом, ВПС и синдромом WPW. Госпитальная летальность составила 2%. При сопоставлении структуры диагнозов до и после проведения МРТ сердца с контрастированием выявлено статистически значимое увеличение доли больных миокардитом. Выявлена высокая диагностическая точность МРТ сердца с контрастированием в дифференциальной диагностике ОКС при НОКА, которая составила 78%.

Российский кардиологический журнал 2017, 12 (152): 47–54
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-12-47-54>

Ключевые слова: острый коронарный синдром, необструктивный коронарный атеросклероз, магнитно-резонансная томография сердца, инфаркт миокарда, миокардит.

¹Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск; ²ФГАОУ ВО Национальный исследовательский Томский государственный университет, Томск; ³ФГБОУ ВО Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России, Томск, Россия.

Рябов В. В. — д.м.н., руководитель отделения неотложной кардиологии, заместитель директора по научной и лечебной работе НИИ кардиологии, в.н.с. лаборатории трансляционной клеточной и молекулярной биомедицины, профессор кафедры кардиологии, Гомбоева С. Б.* — аспирант отделения неотложной кардиологии, м.н.с. лаборатории трансляционной клеточной и молекулярной биомедицины, Шелковникова Т. А. — к.м.н., н.с. лаборатории томографических методов исследования, Баев А. Е. — зав. отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения, Ребенкова М. С. — м.н.с. отделения функциональной и лабораторной диагностики, м.н.с. лаборатории трансляционной клеточной и молекулярной биомедицины, Роговская Ю. В. — к.м.н., зав. патологоанатомическим отделением, с.н.с. лаборатории трансляционной клеточной и молекулярной биомедицины, Усов В. Ю. — д.м.н., профессор, руководитель лаборатории томографических методов исследования.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
 gombobovasyana@gmail.com

ОКС — острый коронарный синдром, ОКСПСТ — ОКС с подъемом ST, ОКСБПСТ — ОКС без подъема ST, ОИМ — острый инфаркт миокарда, НС — нестабильная стенокардия, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии, ОНК — отделение неотложной кардиологии, МРТ — магнитно-резонансная томография сердца, НОКА — необструктивный коронарный атеросклероз, MINOCA — myocardial infarction with nonobstructive coronary atherosclerosis, ИКАГ — инвазивная коронарная ангиография, ДИ — доверительный интервал, ОКА — обструктивный коронарный атеросклероз, ЭМБ — эндомикардиальная биопсия, WPW-синдром — синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ТЛТ — тромболитическая терапия, ВПС — врожденный порок сердца, КВ — контрастное вещество, ВИ — взвешенные изображения.

Рукопись получена 14.06.2017
 Рецензия получена 23.06.2017
 Принята к публикации 18.07.2017

CARDIAC MAGNETIC RESONANCE IMAGING IN DIFFERENTIAL DIAGNOSTICS OF ACUTE CORONARY SYNDROME IN PATIENTS WITH NON-OBSTRUCTION CORONARY ATHEROSCLEROSIS

Ryabov V. V.^{1,2,3}, Gombobova S. B.^{1,2}, Shelkovnikova T. A.¹, Baev A. E.¹, Rebenkova M. S.^{1,2}, Rogovskaya Yu. V.^{1,2}, Usov V. Yu.¹

Aim. To investigate on the nosological structure of acute coronary syndrome (ACS) in patients with non-obstruction coronary atherosclerosis (NOCA) before and after magnetic resonance imaging (MRI) of the heart.

Material and methods. A non-randomized, open, controlled study (NCT02655718). The patients included, with ACS, older than 18 y.o., with NOCA (intact coronary arteries or stenosis $\leq 50\%$) confirmed by invasive coronary arteriography (ICAG). Patients with previous revascularization were not included.

Results. In the year 2016, to emergency cardiology department (ECD) 913 ACS patients admitted. In 44 (4,8%) the NOCA was found. Mean age $54 \pm 10,4$ y.o., males 68%, and the groups with ACS with ST elevation (STEACS) and none (NSTEACS) were comparable by clinical and anamnestic parameters. Intact coronary arteries were visualized in 16 (53%), non-significant coronary atherosclerosis was diagnosed in 14 (32%), slower coronary flow — 22 (73%). By MRI with contrast, performed in 11 ± 8 days (2-43 days) from ACS beginning, myocardial oedema was found in 18

(41%), hyperemia in 13 (30%) and fibrosis in 40 (91%); there were no changes in 1 patient.

Nosological structure of ACS in NOCA after MRI has been represented: by acute myocardial infarction (MI) in 24 (55%) cases, unstable angina (UA) — in 6 (14%), pseudocoronary myocarditis in 10 (23%), acute aorta dissection in 1 (2%), posttraumatic atherosclerosis in 1 (2%), congenital valve defect in 1 (2%), manifested Wolf-Parkinson-White (WPW) — in 1 (2%). In-hospital mortality was 2%. In comparison of ACS before and post MRI there was significant increase number of patients with myocarditis, by 20%.

Conclusion. The prevalence of ACS in NOCA is 4,8%, that is comparable to literature data. Patients with ACS and NOCA are heterogenic group with MI, UA, myocarditis, acute aorta dissection, posttraumatic atherosclerosis, congenital defects, WPW syndrome. In-hospital mortality was 2%. Comparing the structure of

the diagnoses before and after MRI, there was significant increase of myocarditis patients number. A high accuracy of MRI was found for differential diagnostics of ACS in NOCA, which was 78%.

Russ J Cardiol 2017, 12 (152): 47–54

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-12-47-54>

Key words: acute coronary syndrome, non-obstructive coronary atherosclerosis, magnetic resonance tomography, myocardial infarction, myocarditis.

¹Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Centre of RAS, Tomsk; ²National Research Tomsk State University, Tomsk; ³Siberian State Medical University (SSMU), Tomsk, Russia.

Ранняя инвазивная стратегия лечения пациентов с ОКС актуализировала проблему не obstructивного коронарного атеросклероза (НОКА), его частота встречаемости по результатам последнего мета-анализа 28 публикаций составляет 6% [1-3]. Согласно консенсусу Европейского общества кардиологов диагноз Myocardial infarction with nonobstructive coronary atherosclerosis (MINOCA) следует рассматривать в качестве “рабочего”, аналогично сердечной недостаточности и острому коронарному синдрому (ОКС) [1-3]. Диагноз устанавливают по критериям третьего универсального определения острого инфаркта миокарда (ОИМ) [4], а также при выявлении невыраженного коронарного атеросклероза (интактные артерии/стеноз $\leq 50\%$) по данным инвазивной коронарной ангиографии (ИКАГ) [1-3].

Высокочувствительный Тропонин I является маркером повреждения кардиомиоцитов, однако он не определяет механизмы повреждения миокарда. Острая боль в грудной клетке может быть проявлением как сердечно-сосудистой, так и некардиальной патологии [1-5]. Поэтому дифференциальный диагноз у этой группы пациентов имеет решающее значение для определения оптимальной стратегии лечения, особенно для изменения прогноза болезни [1-5].

Высокая разрешающая способность магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца с контрастированием с возможностью оценки функционального и структурного состояния миокарда позволяет рассматривать данный метод исследования как виртуальную биопсию миокарда с возможностью выявления таких патофизиологических процессов в миокарде как отек, гиперемия и фиброз [6].

Цель исследования: изучить нозологическую структуру ОКС у пациентов с НОКА до и после МРТ сердца.

Материал и методы

Проведенное исследование — нерандомизированное, открытое, контролируемое, NCT02655718. В исследование включены пациенты старше 18 лет, госпитализированные по поводу ОКС [7] и НОКА

(интактные коронарные артерии/ стеноз $\leq 50\%$), подтвержденным ИКАГ. Пациенты, ранее подвергавшиеся реваскуляризации коронарных артерий, в исследование не включались. Двум больным МРТ сердца не выполнено.

Определены первичные конечные точки: госпитальная летальность, ОИМ [4]; НС [7], синдром Такоцубо [8] и миокардит [9]. Смерть, рецидив инфаркта, инсульта, развитие сердечной недостаточности и повторные госпитализации в течение 6 месяцев после выписки из стационара определялись как вторичные конечные точки. Всем пациентам проводилась ИКАГ.

Определялись сывороточные уровни (количественный/качественный) тропонина I, креатинфосфокиназы, креатинфосфокиназы-МВ при поступлении, через 3–4 ч, 6–8 ч, 12–24 ч, 2–4 дня и перед выпиской из стационара с целью оценки закономерной динамики снижения кардиоспецифических ферментов.

Исследования сердца выполнены на магнитно-резонансном томографе Vantage Titan (Toshiba) 1,5 Тл с ЭКГ-синхронизацией и получением изображений миокарда по короткой и длинной осям до и после введения контрастного препарата (КВ) (Гадовист). Срезы выполнялись от верхушки до основания сердца толщиной 8 мм. Протокол МРТ включал использование T1, T2 взвешенных последовательностей и последовательности с подавлением сигнала от жировой ткани для визуальной оценки состояния миокарда (наличие области отека, жировой перестройки и т.д.), динамических SSFP последовательностей с задержкой дыхания для функционального исследования сердца, оценки его региональной и общей сократимости. Для определения характера контрастирования миокарда использовалась градиентная последовательность инверсия-восстановление с получением изображений сердца в 2-, 4- камерных проекциях через 8–20 мин после внутривенного введения контрастного препарата.

На МРТ сердца отек визуализируется как усиление интенсивности сигнала в T2-взвешенных изображениях (ВИ); гиперемия миокарда соответствует уве-

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов

	Всего	ОКСПСТ	ОКСБПСТ
Количество больных, n (%)	44 (100)	23 (52)	21 (48)
Мужчины, n (%)	30 (68)	14 (61)	16 (76)
Средний возраст, М±σ	54±10,4	52,9±10,1	55,8±10,8
Гипертоническая болезнь, n (%)	32 (73)	16 (69)	16 (76)
Дислипидемия, n (%)	32 (72)	15 (65)	17 (81)
Ожирение, n (%)	13 (30)	5 (22)	8 (38)
Наследственность, n (%)	20 (45)	12 (52)	8 (38)
Курение, n (%)	25 (57)	12 (52)	13 (61)
Сахарный диабет, 2 тип, n (%)	9 (20)	5 (22)	4 (19)
Хроническая болезнь почек*, n (%)	1 (2)	1 (4)	0
Скорость клубочковой фильтрации [†] М±σ (мл/мин/1,73 м ²)	72±16,2	72,8±17,6	72±15,1
Периферический атеросклероз, n (%)	32 (72)	16 (70)	16 (77)
Стенокардия в анамнезе, n (%)	20 (45)	10 (43)	10 (48)
Инсульт в анамнезе, n (%)	2 (5)	0	2 (10)
Перенесенный инфаркт миокарда, n (%)	4 (9)	1 (4)	3 (14)
ВПС, n (%)	3 (7)	1 (4)	2 (10)

Примечание: * — хроническая болезнь почек, [†] — скорость клубочковой фильтрации.

личению отношения интенсивности раннего T1-сигнала от миокарда к сигналу от скелетных мышц; фиброз — повышение накопления контрастного вещества на отсроченных T1-ВИ.

За МРТ-критерии инфаркта миокарда принимали: локальное усиление T2-сигнала и субэндокардиальное/трансмуральное накопление КВ при позднем контрастировании [6]. Миокардит диагностировали при выявлении двух из трех Lake-Louise критериев: локальное/диффузное усиление интенсивности T2-сигнала, увеличение отношения интенсивности раннего T1-сигнала от миокарда к сигналу от скелетных мышц, повышенное накопление КВ на отсроченных T1-ВИ [9].

Эндомиокардиальную биопсию (ЭМБ) миокарда выполняли через правую бедренную вену, забор материала осуществляли из верхушки, межжелудочковой перегородки и выводного отдела правого желудочка. Проводили световую и поляризационную микроскопию биоптатов, а также иммуногистохимическое исследование фрагментов миокарда с помощью набора антител к вирусу герпеса 1, 2, 6 типа, аденовируса, парвовируса В 19, энтеровируса, вируса Эпштейна-Барр и цитомегаловируса. Миокардит верифицировался при обнаружении лейкоцитов ≥ 14 в 1 мм² биоптата, включая до 4 моноцитов в 1 мм² с наличием CD 3+ T- лимфоцитов ≥ 7 в 1 мм² [9]. Осложнений в ходе процедуры ЭМБ не было ни в одном случае.

Замедление коронарного кровотока определяли по данным ИКАГ как медленное антеградное прохождение контрастного вещества в коронарном артериальном русле при отсутствии стеноза или спазма эпикардиальной коронарной артерии, определяемом

по шкале кровотока TIMI равное 2, или количество кадров TIMI >27 [10].

Статистическая обработка результатов проведена при помощи программы Statistica 10.0. Полученные данные представлены в виде М±σ, где М — среднее значение, σ — стандартное отклонение. Статистическую значимость межгрупповых различий оценивали с помощью точного критерия Фишера и непараметрического критерия Манна-Уитни. Для оценки статистической значимости различий качественных дихотомических признаков в связанных выборках применялся критерий МакНамары. Статистически значимыми различия считались при $p < 0,05$.

Результаты

В 2015-2016гг в ОНК госпитализировано 913 человек с ОКС. В 44 (4,8%) случаях выявлен НОКА, подтвержденный ИКАГ, средний возраст больных был 54±10 лет, из них 14 (32%) женщин. По основным клинико-анамнестическим характеристикам пациенты с ОКСПСТ и ОКСБПСТ сопоставимы (табл. 1).

В течение 6 часов от начала заболевания госпитализирован 21 (47%) больной. Повышение маркеров некроза миокарда при поступлении отмечено у 23 (52%) больных и преобладало в группе с ОКСПСТ — 15 (65%) (табл. 2). У большинства пациентов был низкий риск сердечно-сосудистых событий и смерти по шкале GRACE — 29 (66%). В группе с ОКСПСТ выше число больных с высоким и средним риском.

Все больные получали стандартную терапию ОКС согласно национальным рекомендациям: двойную дезагрегантную терапию (100%), бета-адреноблокаторы (93%), статины (91%), ингибиторы ангиотен-

Таблица 2

Характеристика острого коронарного синдрома

Показатели	Всего	ОКСПСТ	ОКСБПСТ	P
Шкала GRACE				
Высокий риск, n (%)	11 (25)	7 (64)	4 (36)	p>0,05
Средний риск, n (%)	4 (9)	4 (100)	0	
Низкий риск, n (%)	29 (66)	12 (41)	17 (59)	
Кардиоспецифические маркеры				
Повышение ферментов при поступлении, n (%)	23 (52)	15 (65)	8 (35)	p>0,05
Нет повышения ферментов при поступлении, n (%)	21 (48)	8 (38)	13 (62)	
Креатинфосфокиназа-МВ фракции при поступлении:				
Максимум, ед./л 1930				
Минимум, ед./л 8				
Увеличение креатинфосфокиназы-МВ фракции в течение суток, n (%)	8 (18)	5 (63)	3 (37)	p>0,05
Высокочувствительный тропонин I в течение первых суток:				
Максимум, нг/мл 15,13				
Минимум, нг/мл 0,01				
Повышение тропонина I в течение суток, n (%)	34 (77)	17 (50)	17 (50)	p>0,05
Нет повышения тропонина I в течение суток, n (%)	8 (18)	5 (63)	3 (37)	
Время поступления в стационар от начала симптомов				
6 ч от начала симптомов, n (%)	21 (47)	12 (57)	9 (43)	p>0,05
6-24 ч, n (%)	13 (30)	7 (54)	6 (46)	
Более 24 ч, n (%)	10 (23)	4 (40)	6 (60)	
Инвазивная стратегия				
КАГ в течение 2 ч, n (%)	5 (11)	4 (80)	1 (20)	p>0,05
КАГ в течение 24 ч, n (%)	19 (43)	7 (37)	12 (63)	
КАГ в течение 72 ч, n (%)	5 (11)	3 (60)	2 (40)	
КАГ плановая, n (%)	11 (25)	7 (64)	4 (46)	
ТЛТ на догоспитальном этапе*/эффективная, n (%)	6/5 (14/83)	6/5 (100/83)	0	
ТЛТ в стационаре/эффективная, n (%)	3/3 (7/100)	2/2 (67/100)	1/1 (33/100)	
Результаты коронарной ангиографии				
Стеноз менее 50%, n (%)	7 (16)	5 (71)	2 (29)	p>0,05
Стеноз менее 30%, n (%)	12 (27)	7 (58)	5 (42)	
Неизмененные коронарные артерии, n (%)	25 (57)	11 (44)	14 (56)	
Спазм коронарной артерии, n (%)	1 (2)	1 (100)	0	
Замедление коронарного кровотока выявлено/не выявлено, n (%)	28/16 (64/36)	12/11 (43/69)	16/5 (57/31)	
Мышечный мостик/интрамуральный ход артерии, n (%)	1(2)	0	1 (100)	

Примечание: * — догоспитальный этап.

зинпревращающего фермента (68%) или сартаны (20%), нефракционированный гепарин (84%), с последующим переводом на низкомолекулярные гепарины (81%). Необходимость в инотропной поддержке дофамином была в 2 (5%) случаях, внутриаортальной баллонной контрпульсации — в 1 (2%). Терапия корректировалась согласно результатам клинико-инструментального исследования. При отсутствии стенозирующего атеросклероза коронарных артерий, выявлении миокардита, пациентам отменялась двойная дезагрегантная терапия, статины, назначался шестимесячный курс противовирусной терапии интерфероном альфа-2b.

Пациентам с ОКСПСТ в 11 (25%) случаях ИКАГ проводилась в течение 24 ч от момента госпитализации. Срочная инвазивная стратегия лечения ОКСБПСТ

осуществлялась у 1 (20%) пациента, ранняя инвазивная стратегия — у 12 (63%), поздняя — у 2 (40%). В четверти случаев проводилась плановая ИКАГ в связи с поздним поступлением пациентов в стационар. Фармако-инвазивная стратегия проводилась при ОКСПСТ в 6 (14%) случаях, эффективна в 83%. В группе ОКСБПСТ проведена 1 (33%) эффективная ТЛТ при массивной тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) в первые сутки пребывания в стационаре.

По результатам ИКАГ “интактные” коронарные артерии выявлены у 25 (57%), замедление коронарного кровотока — у 28 (64%), выраженный спазм коронарной артерии с уменьшением просвета сосуда на 75% — у 1 (2%). При сравнительном анализе данных статистически значимой разницы между группами ОКСПСТ и ОКСБПСТ нет (табл. 2).

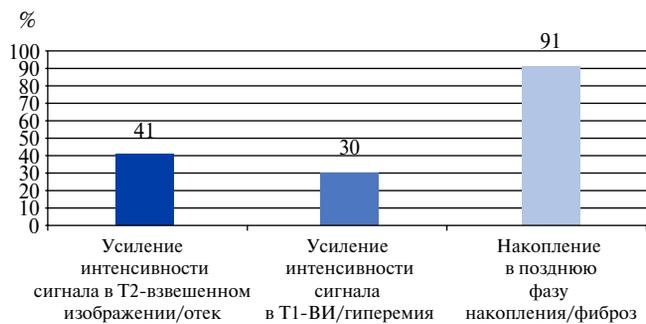


Рис. 1. Характеристика МРТ.

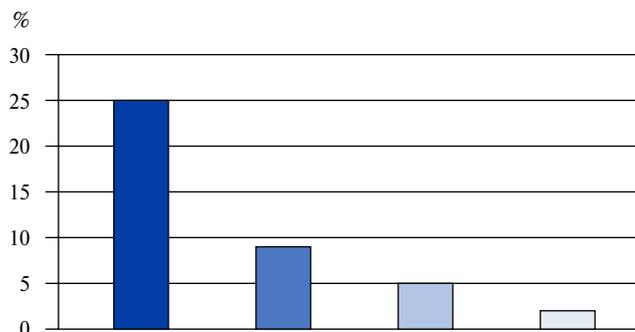


Рис. 2. Локализация отека миокарда.

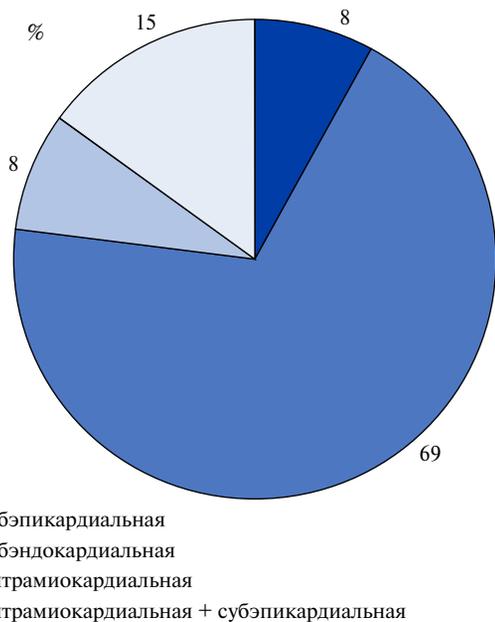


Рис. 3. Локализация гиперемии миокарда.

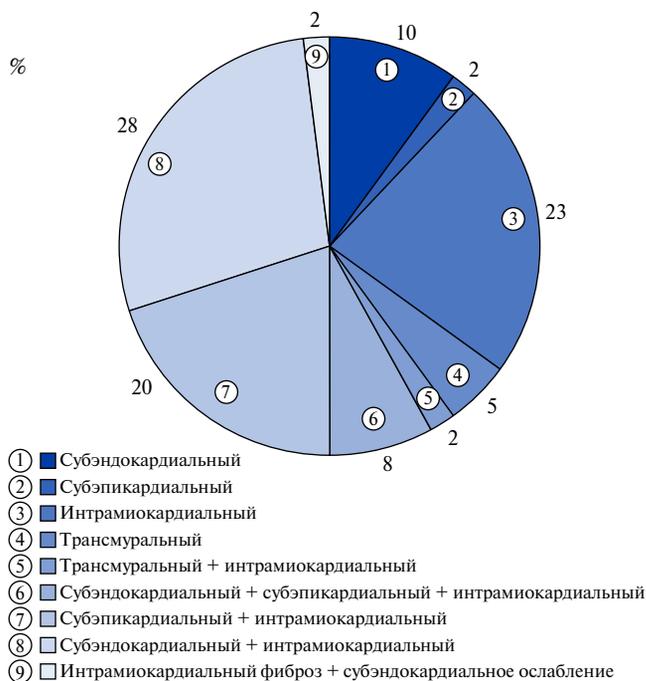


Рис. 4. Локализация фиброза миокарда.

По итогам клинко-инструментального исследования до проведения МРТ сердца у 34 (77%) больных предполагался ОИМ, НС — у 6 (14%), острое расслоение аорты — у 1 (2%), ВПС — у 1 (2%), посттравматический кардиосклероз — у 1 (2%), подозрение на миокардит у — 1 (2%) пациента.

МРТ сердца проводилась через 11±8 дней (от 2 до 43 дней) от начала развития заболевания. Двум пациентам исследование не выполнено из-за тяжести состояния и панической атаки.

По результатам МРТ исследования сердца усиление интенсивности T2-сигнала, свидетельствующее об отеке миокарда, выявлено у 18 (41%) человек; увеличение интенсивности сигнала в раннюю фазу контрастирования, соответствующее гиперемии, у 13 (30%), накопление КВ в позднюю фазу контрастирования, характеризующее фиброз — у 40 (91%) (рис. 1). Локализация отека, гиперемии и фиброза миокарда отражена на рисунках 2, 3, 4, соответственно. У пациента с WPW-синдромом при МРТ изменений не выявлено.

У 13 (30%) больных ОИМ при интактных коронарных артериях по МРТ сердца визуализированы ишемические изменения в миокарде, что позволило диагностировать ОИМ 2 типа. Среди причин развития ОКС были: пароксизм тахисистолии, гипертрофия левого желудочка, эритроцитоз в периферической крови. У умершего пациента на аутопсии выявлен рак легких с метастазами в печень.

Результаты клинко-инструментальных исследований и МРТ-критерии Lake-Louise у 12 (27%) пациентов соответствовали миокардиту. У девяти пациентов получено согласие на проведение эндомиокардиальной биопсии миокарда, по результатам которой у 7 (78%) подтвердился вирусный миокардит. При

Таблица 3

Госпитальные исходы ОКС

Пациенты	Всего, n (%)	ОКСПСТ, n (%)	ОКСБПСТ, n (%)	p
	44 (100)	23 (52)	21 (48)	p>0,05
1. ОИМ	24 (55)	14 (58)	10 (42)	
ОИМ + ТЭЛА	1 (2)	0	1 (100)	
ОИМ + ВПС	2 (5)	1 (50)	1 (50)	
Смерть	1 (2)	1 (100)	0	
2. НС	6 (14)	2 (33)	4 (67)	
3. Миокардит	10 (23)	5 (50)	5 (50)	
Миокардит + ТЭЛА	1 (2)	0	1 (100)	
4. ВПС	1 (2)	0	1 (100)	
5. Манифестация синдрома WPW	1 (2)	1 (100)	0	
6. Острое расслоение аорты	1 (2)	1 (100)	0	
7. Посттравматический кардиосклероз	1 (2)	0	1 (100)	

Таблица 4

Ранние осложнения после ОКС (период пребывания в блоке интенсивной терапии)

	Всего, n (%)	Группа		
		ОИМ + НС, n (%)	Миокардит, n (%)	Другие, n (%)
Кардиогенный шок	2 (5)	2 (100)	0	0
Отек легких	2 (5)	1 (50)	1 (50)	0
Митральная недостаточность	1 (2)	1 (100)	0	0
ТЭЛА	2 (5)	1 (100)	1 (100)	0
Застойные явления в легких	23 (52)	15 (65)	5 (22)	3 (13)
Желудочковая тахикардия	1 (2)	1 (100)	0	0
Фибрилляция предсердий	14 (32)	7 (50)	5 (36)	2 (14)
Острая аневризма левого желудочка	2 (5)	2 (100)	0	0
Гемоперикард	1 (2)	0	0	1 (100)
Гидроторакс	3 (7)	2 (67)	0	1 (33)

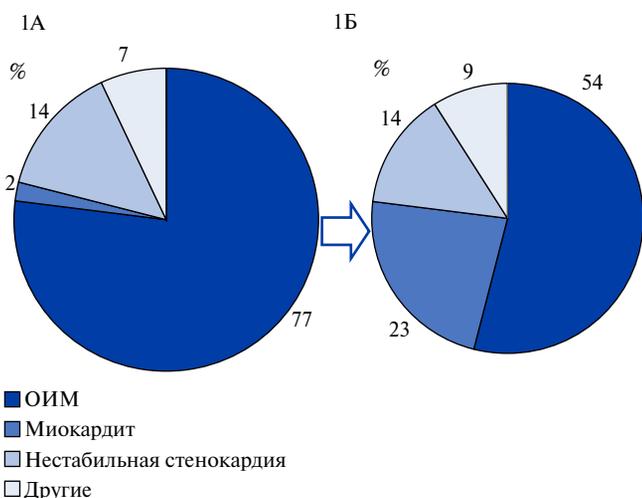


Рис. 5 (1А, 1Б). Исходы ОКС при НОКА: 1А — до проведения МРТ сердца. 1Б — после проведения МРТ сердца.

иммунногистохимическом исследовании биоптатов миокарда выявлена экспрессия ВПГ-6, цитомегаловируса, энтеровируса и вируса Эпштейна-Барр. У 2 (17%) миокардит не подтвердился.

По результатам МРТ сердца выявлено статистически значимое снижение доли диагностированного ОИМ и увеличение случаев миокардита на 20% (рис. 5). Из сорока четырех пациентов один умер. У 24(55%) диагностирован ОИМ, у 6 (14%) — НС, у 10 (23%) — псевдокоронарный вариант течения миокардита, у 1 (2%) — WPW-синдром, у 1 (2%) — острое расслоение аорты (табл. 3).

В ранние сроки после ОКС тяжелые осложнения развивались преимущественно в группе больных с ишемической причиной развития ОКС: кардиогенный шок — 2 (5%), тяжелая митральная недостаточность — 1 (100%), застойные явления в легких — 15 (65%), желудочковая тахикардия — 1 (100%), острая аневризма левого желудочка — 2 (100%), гидроторакс — 2 (67%) (табл. 4). Статистически значимых различий между группами с ишемической и воспалительной причинами развития ОКС не выявлено. По основным клинико-анамнестическим характеристикам: полу, возрасту, основным факторам риска сердечно-сосудистых событий, группы не различались.

Пациенты с онкологическими заболеваниями требуют настороженности в плане развития ОКС. У 12

(27%) больных новообразования в анамнезе: мочевого пузыря, легких, сигмовидной кишки, доброкачественная гиперплазия предстательной железы, доброкачественное объемное образование нижней челюсти, миома матки, рак шейки матки, потребовавшие хирургического вмешательства.

Обсуждение

Среди госпитализированных в 2015-2016гг больных встречаемость НОКА составила 4,8%, что соответствует данным литературы [1-3]. Пациенты с НОКА моложе пациентов с ОКА [1-5], средний возраст больных 54 ± 10 лет, доля женщин 32%, что согласуется с результатами последних мета-анализов [1-3].

Частота встречаемости основных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний: гипертонической болезни (73%), дислипидемии (72%), сахарного диабета (20%), курения (57%), периферического атеросклероза (72%), отягощенного семейного анамнеза (45%) сопоставима с данными при ОКА и соответствует литературным данным [1-3].

У большинства исследованных пациентов (66%) низкий риск сердечно-сосудистых событий и смерти по шкале GRACE, что соответствует данным литературы [1-3].

У 10 (23%) пациентов с диагностированным миокардитом отмечалось повышение кардиоспецифических ферментов при поступлении, элевация сегмента ST на электрокардиограмме у 5 (50%), низкий риск по шкале GRACE определялся в 3 (30%) случаях, средний — в 3 (30%), и высокий риск — в 4 (40%). ТЛТ на догоспитальном этапе проводилась 3 (30%) больным. В 4 (40%) случаях выбрана экстренная инвазивная стратегия. Диагноз миокардита выставлен на основании критериев Lake-Louise и эндомиокардиальной биопсии. Таким образом, в проведенном исследовании пациенты с миокардитом среди ОКС при НОКА составляют 23%, что не превышает данных литературы [1-3]. Помимо МРТ изменений миокарда, соответствующих миокардиту, выявлялись ишемические повреждения, что, вероятнее всего, связано с присоединением коронарита, развитием вазоспазма и сопутствующей ишемией.

На основании трех феноменов: отека, гиперемии и фиброза миокарда, утверждены МРТ-критерии Lake-Louise [9, 11, 12]. Выявление двух из трех критериев соответствует миокардиту [9, 11-13]. Чувствительность, специфичность и точность двух из трех критериев составила 67%, 91% и 78%, соответственно [12]. По результатам ранее проведенных исследований [13] отек визуализировали

в 51% случаев, усиление интенсивности сигнала в T1-ВИ при раннем контрастировании — в 61%, позднее накопление контрастного вещества — в 64%. [13]. В настоящем исследовании при миокардите отек выявлялся в 6(60%) случаях, гиперемия — в 5 (50%), фиброз — в 10 (100%).

Отек миокарда визуализируется не только при воспалении, но и при остром ишемическом повреждении [11, 12]. Усиление интенсивности сигнала в T2-ВИ позволяет дифференцировать ОИМ от ранее перенесенного [6]. Накопление КВ в позднюю фазу контрастирования, локализованную субэндокардиально/трансмурально, позволяет визуализировать объем некротизированного миокарда [6]. В проведенном нами исследовании у больных ОИМ в 6 (25%) случаях выявлено усиление интенсивности сигнала в T2-ВИ, рубец — в 22 (92%), что соответствует данным литературы [13].

Высокая разрешающая способность МРТ сердца, возможность визуализации основных патофизиологических процессов в миокарде: отека, гиперемии и фиброза [1, 6], позволила изменить нозологическую структуру ОКС при НОКА, уменьшив долю ОИМ и увеличив случаи диагностированного миокардита [14] (рис. 1).

МРТ сердца у больных с гистологически верифицированным острым миокардитом продемонстрировало высокие диагностические показатели метода: чувствительность составила 81%, тогда как специфичность 71%, и, соответственно, диагностическая точность — 79% [13]. В проводимом исследовании среди девяти пациентов у семи диагноз миокардита нашел свое гистологическое подтверждение. Таким образом, это верифицирует представление о высокой диагностической точности (78%) МРТ-исследования сердца как метода дифференциальной диагностики ОКС у пациентов с НОКА.

Заключение

Частота встречаемости ОКС при НОКА составила 4,8%, что соответствует литературным данным. Больные ОКС при НОКА представляют гетерогенную группу больных ОИМ, НС, миокардитом, острым расслоением аорты, посттравматическим кардиосклерозом, ВПС и синдромом WPW. Госпитальная летальность составила 2%. При сопоставлении структуры диагнозов до и после проведения МРТ сердца с контрастированием выявлено статистически значимое увеличение доли больных миокардитом. Выявлена высокая диагностическая точность МРТ сердца с контрастированием в дифференциальной диагностике ОКС при НОКА, которая составила 78%.

Литература

1. Agewall S, Beltrame JF, Reynolds HR, et al. ESC working group position paper on myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries. <http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/early/2016/04/28/eurheartj.ehw149>.
2. Pasupathy S, Tavella R, Beltrame JF. The What, When, Who, Why, How and Where of Myocardial Infarction With Non-Obstructive Coronary Arteries (MINOCA). *Circulation*, 2016; 80: 11-6.
3. Poku N, Noble S. Myocardial Infarction with non obstructive coronary arteries (MINOCA): a whole new ball game. *Expert Review of Cardiovascular Therapy*. DOI: 10.1080/14779072.2017.1266256.
4. Third Universal Definition of Myocardial Infarction. *European Heart Journal*, 2012; 33: 2551-67.
5. Gomboeva SB, Ryabov VV, Shelkovnikova TA, et al. Case of pseudocoronary presentation of myocarditis with ST segment elevation. *Russian Journal Cardiology* 2016, 11 (139): 95-6. (In Russ.) (Гомбоева С. Б., Рябов В. В., Шелковникова Т. А., и др. Случай псевдокоронарного с элевацией сегмента ST на ЭКГ клинического течения миокардита, Российский кардиологический журнал, 2016, 11 (139): 95-6.
6. Rajiah P, Desai MY, Kwon D, et al. MR Imaging of Myocardial Infarction. *Radiographics*, 2013; 33 (5): 1383-412.
7. Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *European Heart Journal*, 2015. https://www.escardio.org/static_file/Escardio/Guidelines/Publications/ACS/2015_NSTE-ACS%20Gies-Web-Addenda-ehv320.pdf.
8. Pilgrim TM, Wyss TR. Takotsubo cardiomyopathy or transient left ventricular apical ballooning syndrome: a systematic review. *International Journal of Cardiology*, 2008; 124 (3): 283-92.
9. Caforio AL, Pankuweit S, Arbustini E, et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *European Heart Journal*, 2013; 34 (33): 2636-48.
10. Sharif-Yakan A, Divchev D, Trautwein U, et al. The coronary slow flow phenomena or "cardiac syndrome Y": A review. *Reviews in Vascular Medicine*, 2014; 2 (4): 118-22.
11. Herzog B, Greenwood J, Plein S. *CMR Pocket Guide*, 2013. https://www.escardio.org/static_file/Escardio/Subspecialty/EACVI/CMR-guide-2013.pdf
12. Stukalova OV, Gupalo EM, Mironova NA, et al. Role of contrast — enhanced cardiac MRI in diagnosing myocarditis with different clinical courses. *Russian Heart Journal*, 2016; 15 (2): 133-40. (In Russ.) Стукалова О. В., Гупало Е. М., Миронова Н. А и др. Роль МРТ сердца с контрастированием в диагностике миокардита с различным клиническим течением. *Сердце: журнал для практикующих врачей*, 2016; 15 (2): 133-40.
13. Lurz P, Eitel I, Adam J, et al. Diagnostic Performance of CMR Imaging Compared With EMB in Patients With Suspected Myocarditis *Cardiovascular imaging*, 2012, 5: 513-24.
14. Esposito A, Francone M, Faletti R. Lights and shadows of cardiac magnetic resonance imaging in acute myocarditis. *Insights Imaging*, 2016; 7: 99-110.

АЭРОБНО-ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ УВЕЛИЧЕНИЯ ПЕРЕНОСИМОСТИ ФИЗИЧЕСКИХ НАГРУЗОК У БОЛЬНЫХ СТЕНОКАРДИЕЙ ПОД ВЛИЯНИЕМ АНТИАНГИНАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Васильев А. П., Стрельцова Н. Н.

Цель. Выявить возможные варианты аэробно-гемодинамических механизмов повышения переносимости физической нагрузки (ФН) у больных стенокардией напряжения (СН) при однократном приеме типичных представителей основных фармакологических групп антиангинальных препаратов: нитратов, бета-адреноблокаторов, антагонистов медленных кальциевых каналов.

Материал и методы. В исследовании приняли участие 164 больных СН II-IV функционального класса мужского пола (средний возраст $55,2 \pm 2,1$ года), которым проводили парные велоэргометрические пробы до и после однократного приема средних терапевтических доз пропранолола (ПР) ($n=58$), изосорбида динитрата (ИД) ($n=54$), нифедипина (НФ) ($n=52$). На пороговой мощности ФН исследовали потребление кислорода (VO_2), сердечный индекс (СИ), артерио-венозную разницу по кислороду ($AVPO_2$), периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС), двойное произведение (ДП).

Результаты. Эффективность однократного применения НФ была выявлена у 55,5% больных СН, ИД — у 48%, ПР — у 58%. Прирост мощности пороговой нагрузки обеспечивался адекватным увеличением VO_2 , которое после приема ПР осуществлялось при аналогичных исходных показателях СИ ($4,6 \pm 1,7$ л/мин/ m^2 и $4,9 \pm 1,7$ л/мин/ m^2). При этом $AVPO_2$ превысила исходные пороговые данные на 43,1% ($p < 0,001$). Увеличение толерантности к ФН на аналогичную величину после приема НФ сопровождалось повышением СИ по сравнению с первоначальными значениями на 40,5% ($p < 0,001$) и ростом ДП со $157,7 \pm 39,0$ ед. до $210,0 \pm 68,6$ ед. ($p < 0,001$). Показатель $AVPO_2$ не претерпел изменений. Прием ИД также характеризовался достоверно более высокими пороговыми значениями СИ и ДП, однако, менее выраженными по сравнению с действием ПР (на 9,6 и 17,6%), которые, в то же время, сопровождалась ростом экстракции кислорода из крови на 39,8% ($p = 0,018$).

Заключение. Антиангинальный эффект лекарственных препаратов, обусловлен прежде всего, активизацией различных звеньев кислородтранспортной системы, обеспечивающей доставку дополнительного количества кислорода работающим органам (мышцам). Интенсификация системы транспорта кислорода может осуществляться ростом гемодинамической продуктивности (НФ), преимущественно активизацией экстракардиальных факторов кислородобеспечения (ПР) и сочетанием этих механизмов (ИД).

Российский кардиологический журнал 2017, 12 (152): 55–61

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-12-55-61>

Ключевые слова: стенокардия, антиангинальные препараты, механизм антиангинального действия.

Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия.

Васильев А. П.* — д.м.н., г.н.с. отделения артериальной гипертонии и коронарной недостаточности научного отдела клинической кардиологии, Стрельцова Н. Н. — н.с. отделения артериальной гипертонии и коронарной недостаточности научного отдела клинической кардиологии.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

sss@cardio.tmn.ru

ААП — антиангинальные препараты, $AVPO_2$ — артерио-венозная разница по кислороду, АД — артериальное давление, АДср — среднее артериальное давление, ДП — двойное произведение, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИД — изосорбида динитрат, КА — коронарные артерии, O_2P — “кислородный пульс”, НФ — нифедипин, ОПСС — общее периферическое сосудистое сопротивление, ПР — пропранолол, РС — механическая работа сердца, СВ — сердечный выброс, СН — стенокардия напряжения, СИ — сердечный индекс, УПК — удельное потребление кислорода, ЧСС — частота сердечных сокращений, ФН — физическая нагрузка, $\Delta VO_2/\Delta PC$ — аэробная эффективность сердечной деятельности, VO_2 — потребление кислорода, W — мощность физической нагрузки, W/ ΔDP — показатель эффективности энергетических затрат сердца.

Рукопись получена 26.12.2016

Рецензия получена 13.01.2017

Принята к публикации 07.02.2017

HEMODYNAMIC AEROBIC MECHANISMS OF EXERCISE TOLERANCE INCREASE IN STABLE ANGINA PATIENTS ON ANTIANGINAL TREATMENT

Vasiliev A. P., Streltsova N. N.

Aim. To reveal possible hemodynamic aerobic mechanisms of exercise tolerance improvement in stable angina patients having taken the typical pharmacological antianginal group drugs: nitrates, beta-blockers, calcium channel blockers.

Material and methods. Totally, 164 stable angina male patients of II-IV functional class, participated in the study (mean age $55,2 \pm 2,1$ years), who underwent doubled veloergometry before and after single intake of a mean therapeutical dosage of propranolol (PR) ($n=58$), isosorbidi dinitras (ID) ($n=54$), nifedipine (NF) ($n=52$). At the threshold of exercise intensity, the oxygen consumption (VO_2) was measured, cardiac index (CI), arteriovenous gradient by oxygen ($AVPO_2$), peripheral vascular resistance (PVS), and Robinson index (RI).

Results. The efficacy of single NF dosage was found in 55,5% of angina patients, ID — in 48%, and PR — in 58%. The increase of threshold intensity was supported by an adequate VO_2 , which, after the PR intake was realized within analogous to the baseline CI parameters ($4,6 \pm 1,7$ L/min/ m^2 and $4,9 \pm 1,7$ L/min/ m^2). In this case $AVPO_2$ was higher than baseline by 43,1% ($p < 0,001$). Increase of exercise tolerance by the same value after the intake of NF was followed by CI increase comparing to the primary values, by 40,5% ($p < 0,001$) and increase of RI from $157,7 \pm 39,0$ units to

$210,0 \pm 68,6$ units ($p < 0,001$). Value of $AVPO_2$ did not change. Intake of ID also was followed by significantly higher threshold values of CI and RI, however, less prominent comparing to PR (by 9,6 and 17,6%), which also were followed by 39,8% increased oxygen extraction from blood ($p = 0,018$).

Conclusion. Antianginal effect of the drugs is mediated primarily by activation of the various parts of oxygen transporting system than realizes additional oxygen transport to working tissues (muscles). Intensification of oxygen transportation might be followed by the increase of hemodynamic productivity (NF), mostly by activation of extracardiac oxygen consumption factors (PR) and combination of both (ID).

Russ J Cardiol 2017, 12 (152): 55–61

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-12-55-61>

Key words: angina, antianginal medications, antianginal mechanism.

Tyumen Cardiological Scientific Center, Tomsk National Research Medical Center of RAS, Tomsk, Russia.

Проблема ишемической болезни сердца (ИБС) и наиболее распространенной ее формы — стенокардии напряжения (СН), остается весьма актуальной в медицине, что диктует необходимость совершенствования способов лечения и вторичной профилактики коронарной недостаточности. Несмотря на получившее в последнее время широкое распространение методов реваскуляризации миокарда (коронарное шунтирование, баллонная ангиопластика стенозированных коронарных артерий (КА)), медикаментозная терапия стенокардии не потеряла своего значения. Это обусловлено ограниченными возможностями использования хирургического и эндоваскулярного лечения, в том числе, техническими факторами, препятствующими применению методов реваскуляризации миокарда в полной мере, и наличием особых формы стенокардии (вазоспастическая). Кроме того, в многочисленных работах убедительно показано, что нарушения микрогемодинамики миокарда являются важнейшим патогенетическим механизмом развития ишемии ткани [1, 2]. В исследованиях DEBATE I (Doppler End Points Trial Europe Ballon Angioplasty), DEBATE II и DESTINI (Doppler End Points Stenting International Investigation) [3] на большом клиническом материале было продемонстрировано, что даже при оптимальных ангиографических результатах пластики КА степень сохраняющихся нарушений микроциркуляции остается ключевым звеном, определяющим клиническое состояние больных и их долгосрочный прогноз. Выраженное снижение коронарного резерва сохраняется после адекватной ангиопластики у 21–31% больных ИБС.

Наиболее существенные патологические изменения терминального сосудистого русла наблюдаются при диабетической микроангиопатии. Исследования, проведенные в эндокринологическом центре РАМН, показали, что ишемия миокарда при нагрузке возникает на фоне ангиографически неизмененных КА у 31% больных сахарным диабетом [4]. Важно подчеркнуть, что заболеваемость сахарным диабетом 2-го типа в настоящее время приняла характер эпидемии, и число больных диабетом каждые 12–15 лет удваивается [5]. Следовательно, можно ожидать рост количества больных с диабетической микроангиопатией миокарда, при которой реваскуляризация миокарда как способ лечения коронарной недостаточности неприменима [6].

Вышеизложенное подтверждает тезис о важном значении медикаментозной антиангинальной терапии и дает основание предполагать возможное повышение ее роли в будущем. Данное обстоятельство обосновывает необходимость более детального изучения особенностей механизмов антиангинального действия применяемых в настоящее время лекарственных препаратов и создания на их основе более совершенных лекарственных средств.

Поскольку клинический эффект антиангинальных препаратов (ААП) ассоциируется у больных СН с увеличением переносимости физических нагрузок (ФН), вполне логично проанализировать механизм действия указанных медикаментов в рамках целостного организма, основываясь на физиологических закономерностях энергообеспечения работающих органов. Адекватное снабжение тканей кислородом осуществляется кислородтранспортной системой, которая складывается из функции внешнего дыхания, оксигенации крови в легких и деоксигенации оксигемоглобина на периферии, микроциркуляции и сердечного выброса (СВ). Основным фактором, ограничивающим функциональный потенциал кислородтранспортной системы и, следовательно, мощность ФН, является способность к увеличению СВ — главного компонента кислородобеспечения организма [7]. У больных коронарным атеросклерозом повышение СВ лимитируется резервом миокардиальной перфузии. В этих условиях следует ожидать, что возросшая потребность работающих органов (скелетных мышц) в кислороде при увеличении переносимости ФН под влиянием ААП будет покрываться за счет компенсаторного повышения роли других компонентов кислородтранспортной системы. С этих позиций представляет интерес проанализировать особенности изменения аэробно-гемодинамических показателей у больных СН под влиянием хорошо изученных, наиболее полно отражающих групповую принадлежность основных фармакологических классов ААП: нитратов, бета-адреноблокаторов, антагонистов медленных кальциевых каналов.

Целью настоящей работы явилось выявить возможные варианты аэробно-гемодинамических механизмов повышения переносимости ФН у больных стабильной СН при однократном приеме типичных представителей основных фармакологических групп ААП: нитратов, бета-адреноблокаторов, антагонистов медленных кальциевых каналов.

Материал и методы

В исследовании приняли участие 164 больных СН II–IV функционального класса, мужского пола (средний возраст $55,2 \pm 2,1$ года), госпитализированных в кардиоцентр для лечения и обследования, включающего проведение коронароангиографии. Ранее реваскуляризация миокарда больным не проводилась. Диагноз стенокардии основывался на выявлении типичных приступов ангинозных болей в грудной клетке, положительных результатах нагрузочных тестов и данных ангиографии. Из исследования исключались пациенты с перенесенным ранее инфарктом миокарда, сердечной недостаточностью более II функционального класса, стойкими нарушениями ритма и проводимости, высокими и (или) нестабиль-

ными цифрами артериального давления (АД), сопутствующей бронхолегочной патологией. Всем больным проводили велоэргометрическую пробу в режиме непрерывной ступенеобразно возрастающей нагрузки после предварительной двухдневной отмены лекарственных препаратов. Скорость педалирования 60 об./мин. Начальная ступень — 25 Вт с последующим увеличением нагрузки каждые 5 мин на 25 Вт до достижения критерия прекращения теста [8]. Через сутки осуществляли повторные нагрузочные тесты на фоне однократного приема препаратов — типичных представителей основных фармакологических групп ААП: нитратов — изосорбида динитрата (ИД) — 20 мг (n=54); бета-адреноблокаторов — пропранолола (ПР) — 40 мг (n=58), блокаторов кальциевых каналов — нифедипина (НФ) — 20 мг (n=52), назначаемых в случайном порядке. Группы пациентов, сформированные по данному принципу, не имели существенных различий по основным клинико-anamnestическим параметрам. Поскольку целью работы являлся анализ принципиальных особенностей механизма антиангинального действия в условиях целостного организма, а не уточнение фармакодинамики конкретных лекарственных средств, в исследовании использовались фиксированные средние терапевтические дозы типичных представителей фармакологических групп ААП, детально изученных, имеющих многолетний опыт применения в медицине, и, что представляет немаловажное значение, поскольку исследования проводились при однократном приеме препаратов на высоте его действия, характеризующихся высокой скоростью абсорбции.

Увеличение толерантности к ФН при повторном исследовании отмечалось в том случае, если исследуемый выполнял нагрузку, превышающую первоначальную на 25 Вт, при длительности педалирования на новой ступени не менее трех минут. В зависимости от результатов повторных велоэргометрических проб с каждым из препаратов были сформированы группы больных: I — с положительным антиангинальным эффектом, II — без клинического эффекта.

В процессе выполнения нагрузочной пробы исследовали потребление кислорода (VO_2), мл/мин, с использованием аппарата “Спиралит-II” (Германия), удельное потребление кислорода (УПК) ($УПК = VO_2 / \text{мощность пороговой нагрузки}$), “кислородный пульс” ($O_2П$) ($O_2П = VO_2 / ЧСС$, где ЧСС — частота сердечных сокращений), отражающий аэробную эффективность сердечного сокращения. Методом тетраполярной грудной реографии с использованием отечественного аппарата РПГ-2-02 исследовали сердечный индекс (СИ), л/мин/м². По формуле Фика рассчитывали артерио-венозную разницу по кислороду ($ABPO_2$) ($ABPO_2 = VO_2 / \text{минутный объем крови}$, ед.). На пороговом уровне ФН оценивали следующие показатели: двойное произведение (ДП) ($ДП = АД$

систолическое x ЧСС, ед.), тесно коррелирующее с VO_2 миокардом и величиной коронарного кровотока [8]; среднее артериальное давление (АДср) ($АДср = АД \text{ диастолическое} + 1/3 (АД \text{ систолическое} - АД \text{ диастолическое})$), мм рт.ст.); по формуле: $АДср \times 79920 / \text{минутный объем крови}$, рассчитывали общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС), дин/с/см⁻⁵; механическую работу сердца (РС), кгм/мин/м², вычисляли по формуле: $(СИ \times 1,055) \times (АДср - 5) \times 13,6 / 1000$ [9]. Отношение $\Delta VO_2 / \Delta PC$ в процессе выполнения ФН расценивали как аэробную эффективность сердечной деятельности, а отношение мощности пороговой ФН к соответствующей величине ДП ($W / \Delta ДП$) трактовали как показатель эффективности энергетических затрат сердца. Исследования проводились на уровне пороговой мощности ФН: исходной (до приема лекарственных препаратов) и после приема препарата.

Полученные результаты исследований обработаны с использованием IBM SPSS v.21 for Windows. Для анализа распределения переменных применяли критерий Колмогорова-Смирнова. Данные представлены в виде среднего арифметического M и среднеквадратичного отклонения (SD). Поскольку распределение всех изучаемых параметров соответствовало нормальному, для оценки различий между группами применяли t-критерий Стьюдента. При двустороннем уровне значимости $p < 0,05$ различия между группами считались статистически значимыми.

Представленная работа одобрена Этическим комитетом Тюменского кардиологического научного центра и выполнена в соответствии со стандартами Good Clinical Practice и принципами Хельсинкской декларации. У всех пациентов перед исследованием получено письменное информированное согласие.

Результаты и обсуждение

Используя принятые нами критерии оценки переносимости ФН, эффективность однократного приема ПР была выявлена у 58% больных стенокардией, ИД — у 48%, НФ — у 55,7%. Исследуемые препараты вызвали повышение толерантности к ФН примерно на одинаковую величину: ПР — на 30 Вт, ИД — на 32,2 Вт, НФ — на 33 Вт. Пропорционально ФН наблюдался закономерный рост VO_2 на 306,7 мл/мин, 396,7 мл/мин и 368,0 мл/мин, соответственно. Поскольку “кислородная стоимость” работы (УПК) несколько снизилась лишь под влиянием НФ, что, вероятно, связано с ощутимой вазодилатацией артерий малого круга кровообращения, свойственной антагонистам кальция [10], и, как следствие, ограничением участия дыхательных мышц при ФН, увеличение пороговой мощности нагрузки всецело обусловлено активизацией системы транспорта кислорода. Однако, как представлено в таблице 1, структура кислородообеспечения организма при приеме

Таблица 1

Изменение пороговых значений исследуемых показателей у больных СН с положительным эффектом однократного приема антиангинальных препаратов (1 группа) (M±SD)

Показатели	Исходно	Пропранолол	p	Исходно	Изосорбида динитрат	p	Исходно	Нифедипин	p
	(n=34)			(n=26)			(n=29)		
W, Вт	45,5±22,5	75,5±24,2	0,001	44,6±28,0	76,8±20,7	0,001	38,6±16,8	71,6±17,7	0,001
VO ₂ , мл/мин	851,3±352,2	1158,0±463,2	0,001	853,3±265,2	1250,0±394,1	0,001	801,9±256,2	1169,9±381,1	0,001
ДП, ед.	169,3±49,2	145,5±31,0	0,05	161,3±51,5	195,7±57,0	0,004	157,7±39,0	210,6±68,6	0,001
РС, кгм/мин/м ²	8,1±3,2	8,3±2,8	0,4	8,1±3,6	9,0±4,3	0,021	6,5±2,8	10,3±5,2	0,003
СИ, д/мин/м ²	4,6±1,7	4,9±1,7	0,3	4,7±2,2	5,2±2,3	0,015	4,2±1,7	5,9±2,6	0,001
ОПСС, дин/сек/см ⁻⁵	1363±581	1237±567	0,11	1364±650	1134±488	0,042	1446±535	1008±409	0,001
УПК, мл/Вт	12,1±3,6	12,6±2,6	0,72	13,2±2,6	13,1±2,7	0,63	14,9±4,2	12,7±2,6	0,05
O ₂ P, мл	8,3±2,0	12,3±3,2	0,001	8,4±1,7	10,6±1,8	0,001	8,6±2,7	9,3±2,3	0,16
ABPO ₂ , ед.	10,2±3,2	14,6±4,9	0,001	10,3±4,4	14,4±6	0,018	11,0±4,3	11,4±4,9	0,3
W/ΔДП, ед.	0,71±0,15	1,04±0,27	0,001	0,9±0,39	0,9±0,4	0,82	1,0±0,79	0,88±0,82	0,42
ΔVO ₂ /ΔPC, ед.	126,4±63,2	197,5±106,3	0,006	126,3±49,8	203,5±77,0	0,014	169,1±121,0	154,7±214,4	0,78

Сокращения: ABPO₂ — артерио-венозная разница по кислороду, ДП — двойное произведение, O₂P — “кислородный пульс”, ОПСС — общее периферическое сосудистое сопротивление, РС — механическая работа сердца, СИ — сердечный индекс, СН — стенокардия напряжения, УПК — удельное потребление кислорода, ЧСС — частота сердечных сокращений, ΔVO₂/ΔPC — аэробная эффективность сердечной деятельности, VO₂ — потребление кислорода, W — мощность физической нагрузки, W/ΔДП — показатель эффективности энергетических затрат сердца.

различных ААП препаратов существенно отличалась. Участие сердечной деятельности под влиянием ПР было минимальным и прирост мощности пороговой нагрузки осуществлялся практически при равнозначных по сравнению с исходными данными показателях РС (8,1±3,2 кг/мин/м² и 8,3±2,8 кг/мин/м²) и СИ (4,6±1,7 л/мин/м² и 4,9±1,7 л/мин/м²). Показатель ДП при этом на максимальной ФН даже не достиг первоначального порогового уровня, составив 145,5±31,0 ед. против 169,3±49,2 ед. (p=0,05). В то же время, увеличение толерантности к ФН на аналогичную величину после приема НФ сопровождалось интенсификацией РС, превысив первоначальные значения на 58,5% (p=0,003), повышением СИ на 40,5% (p<0,001) и ростом показателя ДП, отражающего VO₂ миокардом, со 157,7±39,0 ед. до 210,6±68,6 ед. (+35,5%; p=0,001), что, вероятно, и обусловило возможность активизации сердечной деятельности. Прием ИД также характеризовался более высокими пороговыми значениями СВ (увеличение СИ до 5,2±2,3 л/мин/м² против 4,7±2,2 л/мин/м² на исходном пороговом уровне; p=0,015) и ДП (195,7±57,0 ед. против 161,3±51,5 ед.; p=0,004). Однако ФН обеспечивалась меньшей величиной гемодинамических сдвигов по сравнению с действием НФ (рис. 1).

Как следует из представленных данных, увеличение пороговой мощности нагрузки после однократного приема исследуемых препаратов происходило при различном участии сердечной деятельности. Одинаковый объем дополнительной работы обеспечивался существенным увеличением СВ под влиянием НФ и при аналогичных гемодинамических показателях, по сравнению с первоначальной ФН,

после приема ПР. ИД занимает в этом ряду ААП промежуточное положение, индуцируя лишь сравнительно небольшой рост РС и СВ. Определенное сходство по реакции гемодинамики на нагрузку у НФ и ИД обусловлено сходством их фармакологических свойств. Оба препарата, являясь вазодилататорами, снижают так называемую посленагрузку, облегчая работу сердца, о чем свидетельствует статистически значимое снижение ОПСС на 30,3% и 16,8%, соответственно, а также уменьшают давление в малом круге кровообращения. Кроме того, эти лекарственные средства способны оптимизировать коронарное кровообращение в результате коронаролитического действия, снижения давления в левом желудочке сердца, перераспределения коронарного кровотока с увеличением его в субэндокардиальных слоях сердца, обеспечивая тем самым более полное и эффективное участие миокарда в инотропной функции.

Как указывалось выше, увеличение VO₂, обусловившее выполнение дополнительной ФН после приема ПР, осуществлялось без увеличения СВ, что предполагает активизацию других звеньев в цепи кислородобеспечения организма. В данном случае ограничение энергозатрат сердца является стимулом к мобилизации экстракардиальных механизмов компенсации. Как следует из таблицы 1, ABPO₂ увеличилась с 10,2±3,2 ед. на исходной пороговой нагрузке до 14,6±4,9 ед. (+46,5%; p<0,001) на высоте ФН после приема бета-адреноблокатора. Более интенсивная экстракция кислорода из крови обусловлена удлинением времени прохождения крови по микрососудистому руслу на фоне снижения ЧСС, о чем свидетельствует значительный прирост показателя O₂P (VO₂

за одно сердечное сокращение) на 48,7% ($p < 0,001$). Кроме того, имеются многочисленные сведения о способности бета-адреноблокаторов снижать сродство гемоглобина к кислороду, в результате чего усиливается его деоксигенация на периферии [11, 12]. Представленные данные указывают на рост экономизации гемодинамических процессов. Подтверждением этому является существенное увеличение показателя $\Delta VO_2/\Delta PC$, отражающего аэробную эффективность сердечной деятельности, со $126,4 \pm 63,2$ ед. до $197,5 \pm 106,3$ ед. ($p = 0,006$). Обращает также внимание увеличение на 46,5% ($p < 0,001$) показателя $W/\Delta ДП$, позволяющего в определенной мере судить об эффективности коронарного кровотока в процессе выполнения ФН.

На представленном рисунке продемонстрировано, что увеличение толерантности к ФН после однократного приема НФ осуществлялось без дополнительного участия экстракардиальных факторов кислородобеспечения, обеспечивающих увеличение аэробной эффективности сердечной деятельности. На это указывают идентичные исходным показатели $ABPO_2$, $O_2 П$, $\Delta VO_2/\Delta PC$. Данное обстоятельство обосновывает причины отсутствия положительных сдвигов показателя эффективности коронарного кровотока ($W/\Delta ДП$).

Таким образом, увеличение VO_2 и обусловленный им рост переносимости ФН осуществлялся в данном случае исключительно усилением гемодинамической продуктивности. Активация работы сердца, в свою очередь, в значительной мере связана с ростом резервных возможностей миокардиальной гемоперфузии в результате мощного коронаролитического действия препарата. Следовательно, антиангинальный эффект НФ достигается повышением энергетической "стоимости" сердечной деятельности, ростом ее функционального напряжения. Вероятно, с этим обстоятельством связан факт неблагоприятного эффекта дигидропиридиновых производных I поколения (короткодействующие НФ) при применении у больных ИБС, АГ и сердечной недостаточностью [13]. Безусловно, аэробно-гемодинамические сдвиги на фоне приема антагонистов кальция III поколения будут иметь некоторые особенности, но цель настоящего исследования, как указывалось выше, заключается в выявлении принципиально возможных механизмов антиангинального действия при использовании препаратов с наиболее ярко выраженными свойствами исследуемого класса лекарственных средств, а не поиски своеобразия фармакодинамики того или иного представителя данной фармакологической группы.

Прием ИД сопровождался статистически значимым увеличением показателей, отражающих активизацию экстракардиальных факторов кислородтранспортной системы — усиление экстракции кислорода

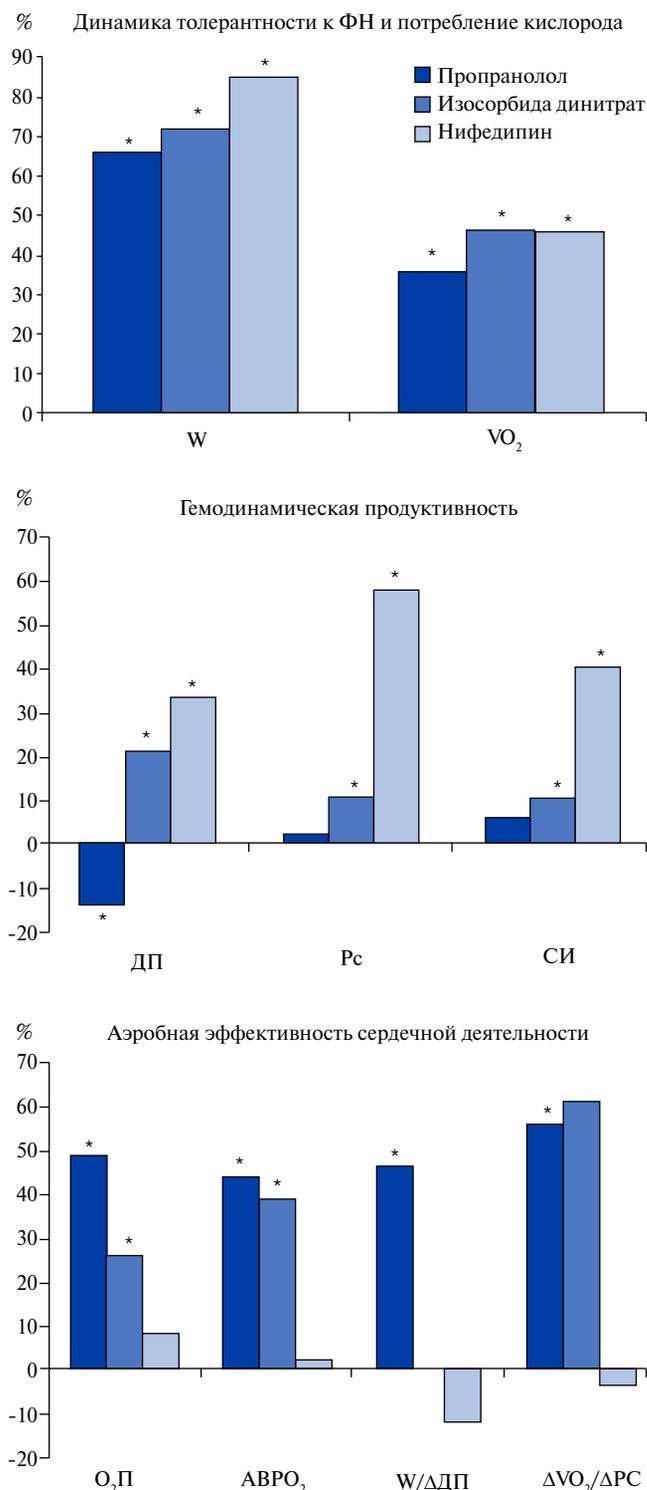


Рис. 1. Процентные изменения пороговых значений показателей у больных СН 1 группы после однократного приема антиангинальных препаратов по сравнению с исходными пороговыми данными.

Примечание: * — статистически значимые изменения.

Сокращения: $ABPO_2$ — артерио-венозная разница по кислороду, ДП — двойное произведение, $O_2 П$ — "кислородный пульс", СИ — сердечный индекс, СН — стенокардия напряжения, PC — механическая работа сердца, ФН — физическая нагрузка, $\Delta VO_2/\Delta PC$ — аэробная эффективность сердечной деятельности, VO_2 — потребление кислорода, W — мощность физической нагрузки, $W/\Delta ДП$ — показатель эффективности энергетических затрат сердца.

Таблица 2

Изменение пороговых значений исследуемых показателей у больных СН с отсутствием эффекта на однократный прием антиангинальных препаратов (2 группа) (M±SD)

Показатели	Исходно	Пропранолол	p	Исходно	Изосорбид динитрат	p	Исходно	Нифедипин	p
	(n=24)			(n=28)			(n=23)		
W, Вт	75,0±23,8	70,8±27,9	0,17	70,6±23,8	69,1±24,2	0,84	72,1±26,3	75,0±23,3	0,21
VO ₂ , мл/мин	1129±430	1214±435	0,13	1151±401	1170±344	0,71	1207±401	1252±344	0,82
ДП, ед.	198,7±59,8	140,9±31,7	0,001	204,3±38,8	190,5±53,0	0,11	197,4±50,1	198,8±55,2	0,02
РС, кгм/мин/м ²	9,2±5,3	7,8±3,3	0,23	9,6±4,2	8,5±4,1	0,08	9,1±4,7	9,5±4,1	0,34
СИ д/мин/м ²	5,3±2,9	4,8±1,9	0,43	5,4±2,3	4,9±2,1	0,2	5,2±2,4	5,9±2,6	0,22
ОПСС, дин/сек/см ⁻⁵	1331±677	1216±548	0,69	1221±625	1276±710	0,59	1277±909	928±387	0,04
УПК, мл/Вт	12,8±2,2	12,7±3,4	0,94	12,6±2,8	13,3±2,7	0,45	13,01±3,3	14,6±2,9	0,51
O ₂ P, мл	9,6±3,3	12,3±3,6	0,001	9,91±2,8	14,1±13,6	0,14	10,2±2,8	9,6±2,1	0,18
ABPO ₂ , ед.	13,0±5,6	15,1±6,9	0,32	12,3±5,0	13,5±4,7	0,34	11,9±4,1	11,7±4,1	0,48
W/ΔДП, ед.	0,71±0,15	1,04±0,27	0,001	0,7±0,22	0,77±0,44	0,4	0,9±0,49	0,86±0,54	0,71
ΔVO ₂ /ΔPC, ед.	184,9±102,3	218,9±107,2	0,42	147,9±56,3	170,4±72,2	0,27	181,9±111,1	169,3±74,6	0,46

Сокращения: ABPO₂ — артерио-венозная разница по кислороду, ДП — двойное произведение, O₂P — “кислородный пульс”, ОПСС — общее периферическое сосудистое сопротивление, РС — механическая работа сердца, СИ — сердечный индекс, СН — стенокардия напряжения, УПК — удельное потребление кислорода, ЧСС — частота сердечных сокращений, ΔVO₂/ΔPC — аэробная эффективность сердечной деятельности, VO₂ — потребление кислорода, W — мощность физической нагрузки, W/ΔДП — показатель эффективности энергетических затрат сердца.

на периферии: рост ABPO₂ с 10,3±4,4 ед. до 14,4±6,0 ед. (p=0,018), O₂P с 8,4±1,7 мл до 10,6±1,8 мл (p<0,001). Обусловленная этим экономизация сердечной деятельности сопровождалась увеличением гемодинамической эффективности, на что указывает повышение показателя ΔVO₂/ΔPC со 126,3±49,8 ед. на исходном этапе пороговой нагрузки до 203,5±77,0 ед. после приема ИД (p=0,014).

Обращают внимание более высокие исходные значения пороговой мощности ФН у пациентов, не показавших увеличения ее переносимости (2 группа), по сравнению с больными с положительным эффектом препаратов (1 группа) (табл. 1, 2). Толерантность к ФН у последних приблизилась к исходным пороговым показателям представителей 2 группы лишь после эффективного приема ААП. Можно предположить, что у больных 2 группы компенсаторные механизмы, создавшие условия для более высокой переносимости нагрузки, были реализованы ранее, спонтанно. Для мобилизации подобных механизмов у пациентов 1 группы потребовалось введение медикаментов с определенными свойствами.

Следует подчеркнуть, что аналогичная исходной ФН после приема ПР у больных 2 группы выполнялась с более экономными энергозатратами сердечной деятельности, на что указывает снижение пороговых значений ДП на 29%, повышение показателя O₂P на 22,0% и W/ΔДП, отражающего эффективность коронарного кровотока, на 46,5% (p<0,001). Из этого явствует, что, даже не приводя к росту переносимости ФН, бета-адреноблокаторы оказывают кардиопротекторное действие у больных стенокардией.

Таким образом, как показано на примере исследуемых препаратов, реализация медикаментозного антиангинального эффекта может осуществляться различным путем: за счет повышения гемодинамической продуктивности (НФ), экономизации сердечной деятельности и, как следствие, роста гемодинамической эффективности (ПР) или сочетания того и другого (ИД). Однако объединяющим фактором этих процессов является повышение функциональных возможностей кислородтранспортной системы организма в целом как бы в обход стабильной выраженности стенозирования артериального коронарного русла. Именно эти преобразования энергообмена в условиях ограничения коронарного кровотока обеспечивают увеличение переносимости ФН и представляют собой общий принцип фармакодинамики ААП. Первостепенное значение в данном случае приобретают экстракардиальные факторы: дилатация артериол на периферии и снижение посленагрузки, уменьшение давления в малом круге кровообращения, увеличение экстракции кислорода из крови на периферии и др. Подобные сдвиги приводят к более экономному расходу энергетических резервов сердца и росту эффективности сердечной деятельности. С этих позиций особенности аэробно-гемодинамического обеспечения ФН под влиянием бета-адреноблокаторов можно рассматривать как прогностически наиболее благоприятные у больных ИБС. Продуктивность гемодинамики, нарастание которой определяется как основной фактор кислородобеспечения у НФ, зависит от резерва миокардиальной перфузии, лимитированного коронарным стенозом,

а также эффективности коронарного кровотока. Последняя, в свою очередь, обусловлена состоянием микроциркуляции миокарда, величиной конечного диастолического давления в левом желудочке, оказывающего влияние на кровоток в субэндокардиальных слоях миокарда, продолжительностью диастолы, толщиной стенки камер сердца и т.д. Коронаролитические свойства присущи антагонистам кальция и нитратам. Однако в условиях стенозирующего атеросклероза коронарного русла антиишемическое действие этого фактора, по-видимому, имеет ограниченное значение. Это подтверждается антиангинальной неэффективностью целого ряда лекарственных препаратов с мощными коронаролитическими свойствами, существенно превосходящими таковые у нитроглицерина (папаверин, эуфиллин, хлорацизин, карбохромен и др.) [14], но с отсутствием или недостаточным влиянием на экстракардиальные системы компенсации.

Наименее благоприятная комбинация сдвигов исследуемых параметров возникает после приема НФ, так как положительный клинический эффект достигается вследствие увеличения гемодинамической продуктивности, то есть слишком расточительным, неэкономным путем.

Заключение

Антиангинальный эффект лекарственных препаратов, ассоциирующийся с ростом переносимости ФН, обусловлен, прежде всего, экстракардиальными факторами, направленными на активизацию различных звеньев кислородтранспортной системы организма, обеспечивающих доставку дополнительного количества кислорода работающим органам (мышцам).

Литература

- Braunwald's Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine. Vol 1. М.: Logosfera, 2010. p. 624. Russian (Болезни сердца по Браунвальду. Руководство по сердечно-сосудистой медицине. Том 1. М.: Логосфера, 2010 с. 624).
- The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine. AD Kjemm, TF Ljusher, PV Serruis (eds). М.: GJeOTAR-Media, 2011. p. 2289. Russian (Болезни сердца и сосудов. Руководство Европейского общества кардиологов. А.Д. Кэмм, Т.Ф. Люшер, П.В. Серруис (ред). М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. с. 2289).
- Albertain M, Regar EM, Langenhove1 GVan et al. On behalf of the DEBATE investigators. Flow velocity and predictors of a suboptimal coronary flow velocity reserve after coronary balloonangioplasty. Eur. Heart J 2002; 23: 133-8.
- Aleksandrov AA, Chukaeva II. Microcirculatory ischemia and statins: interventional cardiology. Rational Pharmacotherapy in Cardiology 2007; 1: 48-54. Russian (Александров А.А., Чукаева И.И. Микроциркуляторная ишемия и статины: уроки интервенционной кардиологии. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2007, 1: 48-54).
- Dedov II. Diabetes mellitus: technologies in diagnostics, treatment and prevention (plenary lecture). Diabetes mellitus 2010; 3 (48): 6-13. Russian (Дедов И.И. Сахарный диабет: развитие технологий в диагностике, лечении и профилактике (пленарная лекция). Сахарный диабет 2010, 3 (48): 6-13).
- Majorov AJu. Congress IDF-2011: new treatment of patients with DM type 2. Jеffektivnaja farmakoterapija 2012; 45: 2-4. Russian (Майоров А.Ю. Конгресс IDF-2011: представлен новый алгоритм лечения больных с СД 2 типа. Эффективная фармакотерапия 2012, 45: 2-4).
- Guyton CA. Textbook of Medical Physiology. Guyton CA, Hall JE (eds). Elsevier Saunders 2006. p. 1168.
- Aronov DM, Lupanov VP. Functional tests in cardiology. 3 edition. М.: MEDpress-inform 2007. p. 328. Russian (Аронов Д.М., Лупанов В.П. Функциональные пробы в кардиологии. 3 издание. М.: МЕДпресс-информ, 2007. с. 328).
- Brin VB. The Physiology of Systematic Blood Circulation. Formulae and Calculations. Rostov: Rostovskij universitet, 1984. p. 88. Russian (Брин В.Б. Физиология системного кровообращения: формулы и расчеты. Ростов: Ростовский университет, 1984. с. 88).
- Clinical pharmacology. Kukes VG (eds). М.: GJeOTAR-Media, 2013. p. 1056. Russian (Клиническая фармакология. Кукес В.Г. (ред). М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. с. 1056).
- Ljul'man H, Mor K, Hajn N. Visual pharmacology. М.: Mir, 2008. p. 384. Russian (Льюльман Х, Мор К, Хайн Н. Наглядная фармакология. М.: Мир 2008. с. 384).
- Pathophysiology. Vol.2. Novickij VV, Gol'dberg ED, Urazova OI (eds). М.: GJeOTAR-Media, 2013. p. 635. Russian (Патофизиология. Том 2. Новицкий В.В., Гольдберг Е.Д., Уразова О.И. (ред). М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. с. 635).
- Karпова NJu, Rashid MA. Coronary artery disease and arterial hypertension: new application of calcium antagonists. Lechebnoe delo 2009; 3: 50-9. Russian (Карпова Н.Ю., Рашид М.А. Ишемическая болезнь сердца и артериальная гипертензия: новые возможности применения антагонистов кальция. Лечебное дело 2009, 3: 50-9).
- Votchaj BE. Sketches of Clinical Pharmacology. М.: MIA, 2007. p. 464. Russian (Вотчал Б.Е. Очерки клинической фармакологии. М.: МИА, 2007. с. 464).

ВЫЯВЛЕНИЕ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ У ПАЦИЕНТОВ С СЕРДЕЧНЫМИ ИМПЛАНТИРУЕМЫМИ ЭЛЕКТРОННЫМИ УСТРОЙСТВАМИ: РАСПРОСТРАНЁННОСТЬ И ФАКТОРЫ РИСКА

Сазонова Ю. С.^{1,2}, Андреев Д. А.¹, Самойленко И. В.^{1,2}, Сыркин А. Л.¹, Серова М. В.¹, Быкова А. А.¹

Цель. Оценить распространённость и выявить факторы риска возникновения фибрилляции предсердий (ФП) у пациентов с имплантируемыми сердечными устройствами (двухкамерными электрокардиостимуляторами (ЭКС), имплантируемыми кардиовертерами-дефибрилляторами и устройствами для сердечной ресинхронизирующей терапии).

Материал и методы. Дизайн работы представляет собой проспективное одноцентровое исследование с последовательным включением 304 пациентов в возрасте от 18 лет без документированной ФП в анамнезе, имеющих показания для имплантации или смены ЭКС. Наблюдение за пациентами проводилось в течение 12-18 мес. с периодичностью визитов 1 раз в 3 мес. При анализе информации о нарушениях ритма, хранящейся в памяти ЭКС, значимыми считались эпизоды высокой предсердной частоты длительностью более 6 минут в день при частоте детекции более 175-180 уд./мин. Кроме этого, у всех пациентов были оценены клинико-демографические данные, результаты лабораторного и эхокардиографического обследования.

Результаты. Исследование завершили 224 пациента, остальные выбыли на различных этапах наблюдения. ФП была выявлена у 57 больных (25,4%), при этом у 43 больных (75,4%) приступы протекали бессимптомно. Спустя 3 мес. после имплантации доля выявления ФП составила 14,9% (38 пациентов из 255, пришедших на первый визит). Независимыми факторами риска развития ФП являлись тромбоэмболические осложнения в анамнезе (ОР 4,72; 95% ДИ 2,279-9,77; $p < 0,0001$), увеличенный индекс объёма левого предсердия (ОР 2,07; 95% ДИ 1,075-3,975; $p = 0,029$), а также снижение уровня гемоглобина (ОР 2,58; 95% ДИ 1,245-5,35; $p = 0,011$).

Заключение. Распространённость ФП у больных с имплантируемыми сердечными устройствами достаточно высока. У большинства пациентов эпизоды аритмии протекают бессимптомно. Наиболее часто ФП выявляется в течение первых 3х мес. с момента операции. Факторами риска возникновения ФП по результатам данного исследования явились: тромбоэмболические осложнения в анамнезе, увеличение индекса объёма левого предсердия и снижение уровня гемоглобина.

Российский кардиологический журнал 2017, 12 (152): 62–67
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-12-62-67>

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, двухкамерный кардиостимулятор, эпизоды высокой предсердной частоты.

¹ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России, Москва; ²ГБУЗ Городская клиническая больница № 4 ДЗМ, Москва, Россия.

Сазонова Ю. С.* — аспирант кафедры профилактической и неотложной кардиологии лечебного факультета, кардиолог отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и кардиостимуляции, Андреев Д. А. — д.м.н., профессор кафедры профилактической и неотложной кардиологии лечебного факультета, Самойленко И. В. — к.м.н., доцент кафедры профилактической и неотложной кардиологии лечебного факультета, зав. отделением хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и кардиостимуляции, Сыркин А. Л. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой профилактической и неотложной кардиологии лечебного факультета, Серова М. В. — к.м.н., н.с. НИО Кардиологии, Быкова А. А. — к.м.н., ассистент кафедры профилактической и неотложной кардиологии лечебного факультета.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): ninde@yandex.ru

ВЭГМ — внутрисердечная электрограмма, ИОЛП — индекс объёма левого предсердия, ЛП — левое предсердие, ОАК — оральные антикоагулянты, ТЭО — тромбоэмболические осложнения, ФП — фибрилляция предсердий, ЭВПЧ — эпизоды высокой предсердной частоты, ЭКС — электрокардиостимулятор.

Рукопись получена 13.04.2017
 Рецензия получена 26.05.2017
 Принята к публикации 11.09.2017

DIAGNOSTICS OF ATRIAL FIBRILLATION IN PATIENTS WITH IMPLANTABLE CARDIAC ELECTRONIC DEVICES: PREVALENCE AND RISK FACTORS

Sazonova Yu. S.^{1,2}, Andreev D. A.¹, Samoylenko I. V.^{1,2}, Syркин A. L.¹, Serova M. V.¹, Bykova A. A.¹

Aim. To evaluate the prevalence and to search for the risk factors of atrial fibrillation (AF) development in patients with implantable cardiac electronic devices (dual-chamber stimulators (ECS), implantable cardioverter-defibrillators and resynchronizers).

Material and methods. The design of the study is prospective single center, with consequent inclusion of 304 patients at the age ≥ 18 y.o. and with no documented AF in anamnesis, with indications for implantation of replacement of ECS. Patients follow-up lasted for 12-18 months with 1-3 months periodicity visits. In the analysis of data on rhythm disorders, stored in ECS memory, as significant the episodes of high cardiac rate with duration more 6 minutes per day and detection rate more than 175-180 beats per minute were taken. Also, in all the patients clinical and demographic data was assessed, laboratory and echocardiography methods applied.

Results. The study was completed in 224 patients, the rest were lost at different stages. AF was found in 57 (25,4%), and in 43 (75,4%) the episode were non-symptomatic. In 3 months after implantation, AF revealing rate was 14,9% (38 patients of 255 at the 1st visit). Independent risk factors for AF were thromboembolic

complications in anamnesis (HR 4,72; 95% CI 2,279-9,77; $p < 0,0001$), increased left atrium volume index (HR 2,07; 95% CI 1,075-3,975; $p = 0,029$), and hemoglobin level decrease (HR 2,58; 95% CI 1,245-5,35; $p = 0,011$).

Conclusion. The prevalence of AF in the patients with implantable cardiac devices is quite high. Most patients have their episodes asymptomatic. Most commonly, AF is found during 3 months from the operation. Risk factors for AF according to our data, were thromboembolic complications in anamnesis, increased left atrium volume index, and hemoglobin level decrease.

Russ J Cardiol 2017, 12 (152): 62–67
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-12-62-67>

Key words: atrial fibrillation, dual chamber pacemaker, high cardiac rate episodes.

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health, Moscow; ²City Clinical Hospital № 4, Moscow, Russia.

Фибрилляция предсердий (ФП) — наиболее распространённое нарушение ритма сердца, которое ассоциируется с увеличением уровня смертности, частоты тромбоэмболических осложнений (ТЭО), развитием сердечной недостаточности, количества госпитализаций, а также с ухудшением качества жизни [1].

По некоторым оценкам, число мужчин и женщин, страдающих ФП во всём мире, на 2010г составило 20,9 и 12,6 млн человек, соответственно, и с течением времени прогнозируется дальнейший рост числа больных с данным нарушением ритма, что, в первую очередь, связано со старением населения в индустриально развитых странах [1]. Другой, не менее важной, причиной называют совершенствование способов выявления субклинической ФП [2].

Одним из относительно новых методов детекции ФП являются сердечные имплантируемые электронные устройства: петлевые регистраторы и электрокардиостимуляторы (ЭКС) с предсердным электродом (двухкамерные ЭКС и имплантируемые кардиовертеры-дефибрилляторы, аппараты для сердечной ресинхронизирующей терапии). Данные устройства обладают функцией регистрации так называемых эпизодов высокой предсердной частоты (ЭВПЧ), которые могут являться фибрилляцией/трепетанием предсердий или иными наджелудочковыми тахикардиями. В памяти ЭКС сохраняются сведения о количестве и длительности ЭВПЧ, а также их распределении во времени. Кроме этого, возможна запись внутрисердечных электрограмм (ВЭГМ), анализ которых практически всегда позволяет точно идентифицировать характер нарушения ритма и исключить ложную детекцию аритмии. Данный способ выявления аритмии становится всё более актуальным в связи с частой встречаемостью бессимптомных пароксизмов ФП [3]. По данным проведённых исследований у 10-15% пациентов с ЭКС обнаружены ЭВПЧ [4]. Клинически значимыми считаются эпизоды длительностью более 5-6 минут, наличие которых ассоциировано с повышенным риском развития ТЭО в 2-3 раза [5, 6]. При выявлении ЭВПЧ рекомендовано дальнейшее обследование на предмет верификации нарушения ритма сердца (в том числе, анализ ВЭГМ) и оценка риска ТЭО для решения вопроса о назначении терапии оральными антикоагулянтами (ОАК) [4].

Целью данной работы являлась оценка распространённости ФП у пациентов с различными видами ЭКС, а также выявление ассоциированных факторов риска.

Материал и методы

Проведенная работа является проспективным одноцентровым исследованием, в которое последовательно включали пациентов обоих полов в возрасте старше 18 лет без документированной ФП в анам-

незе, имеющих стандартные показания для имплантации/смены двух- или трёхкамерного ЭКС, имеющего функцию записи и хранения информации о нарушениях ритма. Всем пациентам на этапе включения предлагалось ознакомиться и подписать информированное согласие на участие.

Критериями невключения являлись: обратимые факторы риска ФП (например, инфекционный эндокардит, острый перикардит/миокардит, некорригированный гипертиреоз), терминальные стадии хронических заболеваний, высокая вероятность несоблюдения графика посещений лечебного учреждения.

При включении в исследование (в период госпитализации) всем больным выполнялся общий и биохимический анализ крови, а также определялся уровень тиреотропного гормона. Проводилось эхокардиографическое исследование по стандартному протоколу. Первичное программирование системы стимуляции осуществлялось в течение 3 дней после операции. Устанавливался режим стимуляции DDD(R), у пациентов с синдромом слабости синусового узла (СССУ) и сохранной атриовентрикулярной проводимостью использовались алгоритмы минимизации правожелудочковой стимуляции. Кроме этого, активировались функция записи ВЭГМ и алгоритм переключения режимов стимуляции (так называемый AutoModeSwitch или A-Tachy Response), если они не были активны по умолчанию. Частота детекции предсердных нарушений ритма сердца составляла 175-180 уд./мин в зависимости от заданных параметров ЭКС. Остальные настройки устройства оставались номинальными.

Каждому пациенту был выдан дневник для регистрации таких ощущений, как учащённое сердцебиение, перебои в работе сердца, одышка, дискомфорт за грудиной и т.п. Пациент не был ограничен инструкциями врача и мог фиксировать в дневнике любые обращающие на себя внимание симптомы. График обследования предусматривал наблюдение через 3, 6, 9 и 12 мес. после имплантации устройства. В ходе визитов оценивались данные памяти ЭКС, такие как процент предсердной и желудочковой стимуляции, гистограммы частоты сердечных сокращений, информация об ЭВПЧ, анализировались ВЭГМ, если таковые имелись, учитывалась их связь с дневниковыми записями, при необходимости проводилась коррекция настроек устройства.

Клинически значимыми считались ЭВПЧ длительностью более 6 минут. Диагноз ФП устанавливался при анализе ВЭГМ. При регистрации более коротких эпизодов также проводился анализ электрограмм с целью дифференциального диагноза ложных предсердных нарушений ритма. Все эпизоды ФП были разделены по их максимальной продолжительности за трёхмесячный интервал наблюдения на сле-

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика пациентов, включённых в исследование (n=304)

Параметр	Значение		
Возраст (годы)	75±8		
Пол (мужской/женский), абс. (%)	134/170 (44,1%/55,9%)		
ОНМК/системные эмболии, абс. (%)	29 (9,5%)		
Гипертоническая болезнь, абс. (%)	285 (93,8%)		
Ишемическая болезнь сердца, абс. (%)	119 (39,1%)		
Перенесенный инфаркт миокарда, абс. (%)	62 (20,4%)		
ХСН	абс. (%)	70 (23%)	
	Функциональный класс по NYHA	I-II, абс. (%)	49 (70%)
		III-IV, абс. (%)	21 (30%)
ФВ ЛЖ ≤40%	>40%	226 (96,6%)	
	8 (3,4%)		
Сахарный диабет 2 типа, абс. (%)	48 (15,8%)		
Хроническая болезнь почек	абс. (%)	236 (77,6%)	
	1-2 стадия, абс. (%)	72 (30,5%)	
	3-4 стадия, абс. (%)	164 (69,5%)	
Курение, абс. (%)	65 (21,4%)		
Индекс массы тела (кг/м ²)	31,5±4,3		

Сокращения: ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка.

Таблица 2

Типы кардиостимуляторов и показания к их имплантации

Параметр	Значение	
Тип ЭКС	Двухкамерный кардиостимулятор, абс. (%)	299 (98,4%)
	Устройство для сердечной ресинхронизирующей терапии (CRT-P/CRT-D), абс. (%)	5 (1,6%)
Показания для имплантации ЭКС	СССУ, абс. (%)	95 (31,3%)
	Нарушения атриовентрикулярной проводимости, абс. (%)	204 (67,1%)
	ХСН, абс. (%)	5 (1,6%)
Имплантация	Первичная, абс. (%)	215 (70,7%)
	Смена, абс. (%)	89 (29,3%)

Сокращения: ЭКС — электрокардиостимулятор, СССУ — синдром слабости синусового узла, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

дующие категории: менее 6 минут, от 6 минут до 1 часа, от 1 часа до 6 часов, от 6 часов до 12 часов, от 12 часов до 24 часов и более 24 часов.

Для проведения статистического анализа использовался пакет программ IBM SPSS 21.0. Описание количественных признаков выполнено в виде среднего арифметического значения ± стандартное отклонение. Описание качественных признаков выполнено в виде частот и процентов. Для выявления факторов риска возникновения ФП выполнен регрессионный анализ относительных рисков Кокса. В связи с этим, в качестве показателя систолической функции левого желудочка использовалась только фракция выброса, а характеристикой левого предсердия (ЛП) являлся индекс его объёма в категориальных значениях. Статистически достоверными считались результаты при $p < 0,05$.

Результаты

В исследование было последовательно включено 304 пациента, которым в период с сентября 2013г по июль 2016гг были имплантированы сердечные устройства в отделении хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции ГКБ № 4 (г. Москва). Клинико-демографическая характеристика пациентов, типы кардиостимуляторов и показания к их имплантации, а также проводимая медикаментозная терапия указаны в таблицах 1, 2 и 3, соответственно. Всего из исследования выбыло 80 человек (49 пациентов на первом визите, 18 — на втором, 9 и 4 — на третьем и четвёртом, соответственно). Причинами выбывания явились отказ от дальнейшего участия (17,5% больных), трудности в транспортировке до клиники (20%), с частью пациентов не удалось связаться (62,5%).

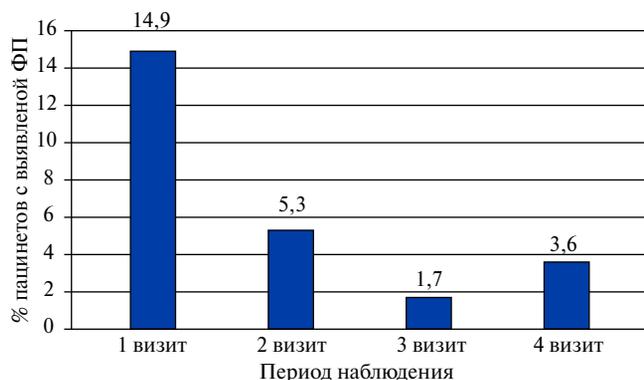


Рис. 1. Доля выявления ФП в зависимости от периода наблюдения.

Таблица 3

Медикаментозная терапия пациентов (n=304)

Бета-блокаторы, абс. (%)	216 (71,1%)
иАПФ/сартанов, абс. (%)	241 (79,3%)
Антагонисты альдостерона, абс. (%)	33 (10,9%)
Петлевые диуретики, абс. (%)	51 (16,8%)
Аспирин, абс. (%)	223 (73,4%)
БКК, абс. (%)	121 (39,8%)

Сокращения: иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, БКК — блокаторы кальциевых каналов.

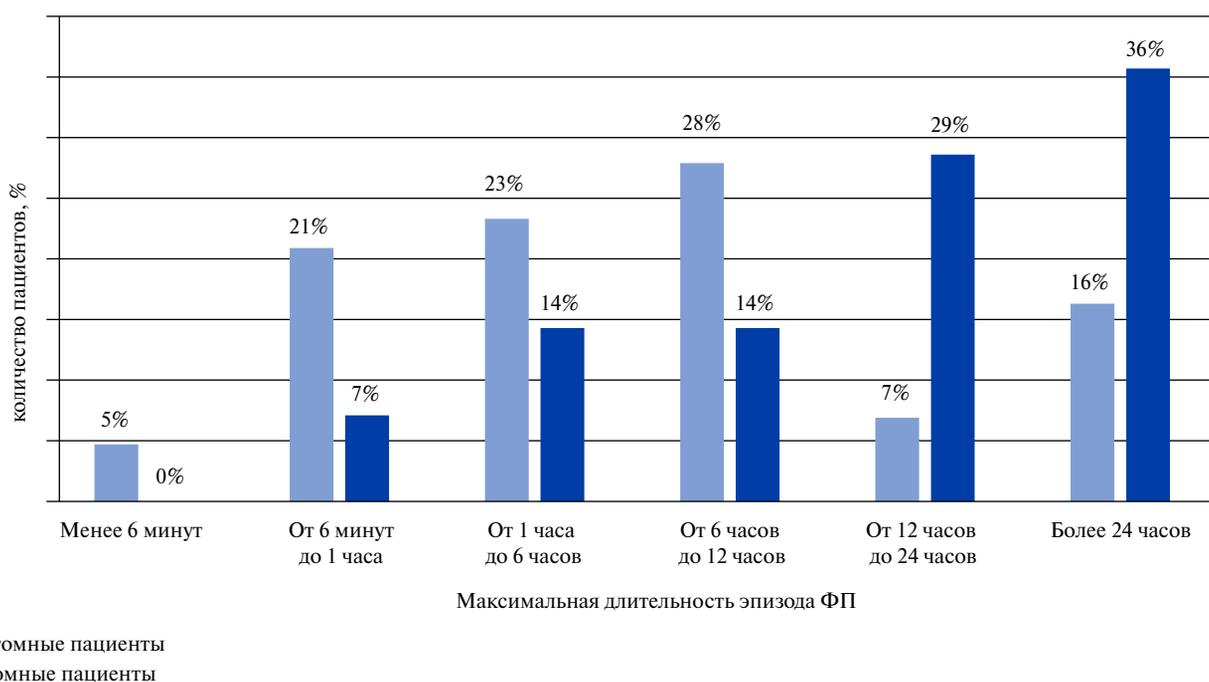


Рис. 2. Максимальная длительность эпизода ФП при первичной детекции у симптомных и асимптомных пациентов.

Таким образом, полностью завершили исследование 224 человека. По данным памяти ЭКС, ФП была выявлена у 57 пациентов (25,4%). У 14,9% пациентов (38 из 255 явившихся на 1 визит) ФП была зарегистрирована в течение первых трёх мес. наблюдения. У 5,3% (10 из 237 явившихся на 2 визит) — в период от 3 до 6 мес. наблюдения. У 1,7% и 3,6% (3 из 228 и 4 из 224 пациентов, соответственно) время наблюдения до выявления аритмии составило от 6 до 9 мес. и от 9 до 18 мес. (рис. 1).

У 43 (75,4%) больных все эпизоды ФП протекали бессимптомно. В ходе исследования не наблюдалось трансформации субклинической ФП в симптомную и наоборот. Распределение по максимальной длительности эпизодов ФП на момент первичной детекции у симптомных и асимптомных пациентов представлено на рисунке 2. При анализе данных по дли-

тельности эпизодов аритмии для каждого больного за весь период наблюдения не было отмечено тенденции к нарастанию их продолжительности.

У 13 (22,8%) пациентов с выявленной ФП аритмия была в дальнейшем подтверждена при проведении электрокардиографии. При этом, у 9 (69,2%) больных поводом для регистрации ЭКГ явились жалобы, обусловленные аритмией, а у 4 (30,8%) ФП была зарегистрирована во время одного из визитов или при рутинном выполнении ЭКГ в других лечебных учреждениях.

У 5 (8%) пациентов ФП впервые была зарегистрирована при обострении интеркуррентных заболеваний или проведении хирургических вмешательств (пневмония, обострение дивертикулярной болезни кишечника, холецистэктомия). У 3 из них при дальнейшем наблюдении ФП рецидивировала.

Таблица 4

Факторы риска выявления ФП у пациентов с ЭКС

Фактор риска	Коэффициент (В)	Стандартная ошибка (SE)	Статистика критерия Вальда	ОР Exp (В)	95% ДИ	р
ОНМК/ТЭО в анамнезе	1,552	0,371	17,458	4,719	2,279-9,77	<0,0001
ИОЛП (норма/увеличен)	0,726	0,334	4,744	2,068	1,075-3,975	0,029
Гемоглобин (норма/снижен)	0,948	0,372	6,493	2,58	1,245-5,35	0,011

Сокращения: ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ТЭО — тромбоэмболические осложнения, ИОЛП — индекс объёма левого предсердия.

С целью выявления факторов риска ФП у пациентов с ЭКС в регрессионную модель относительных рисков Кокса были включены следующие переменные: пол, возраст, имплантация ЭКС (первичная/смена), вид нарушения ритма (синдром слабости синусового узла/атриовентрикулярная блокада), гипертоническая болезнь, сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, степень митральной регургитации, курение, индекс массы тела, фракция выброса левого желудочка, индекс объёма левого предсердия (ИОЛП), толщина стенок левого желудочка, систолическое давление в лёгочной артерии, уровень гемоглобина, креатинина, скорость клубочковой фильтрации (MDRD), прием препаратов, процент стимуляции желудочков по данным памяти ЭКС, активный режим частотной адаптации. По результатам проведённого вычисления достоверно на риск развития ФП влияли следующие факторы: ТЭО в анамнезе (ОР 4,72; 95% ДИ 2,279-9,77; $p < 0,0001$), увеличение ИОЛП (ОР 2,07; 95% ДИ 1,075-3,975; $p = 0,029$), а также снижение уровня гемоглобина (ОР 2,58; 95% ДИ 1,245-5,35; $p = 0,011$) (табл. 4). Уровень гемоглобина и значение ИОЛП были выражены в категориальных данных. За норму уровня гемоглобина было принято значение более 126 г/л для мужчин и более 117 г/л для женщин. ИОЛП считался увеличенным при его значении более 34 мл/м².

Обсуждение

Данный регистр является первым в России проспективным исследованием по оценке распространённости и выявлению факторов риска ФП у пациентов с ЭКС.

Основной вывод из результатов исследования заключается в высокой распространённости ФП у пациентов с ЭКС: кумулятивная частота выявления аритмии в течение 12 мес. наблюдения составляет 25,4%. Полученные данные согласуются с результатами таких исследований, как SAFE и ASSERT, где ФП была выявлена у 10% больных с ЭКС при сроке наблюдения до 6 мес., и её доля увеличивалась до 34,7% при сроке наблюдения до 2,5 лет [5, 7].

Другой, не менее важной, находкой является преобладание асимптомных эпизодов над симптомными.

По результатам регистра SAFE, симптомные эпизоды выявлялись в 6% случаев, а в исследовании A-NIRATE доля симптомных эпизодов составила всего 5,3% [7, 8]. Данная особенность может быть только частично объяснена короткой длительностью пароксизма. 75% больных в нашем исследовании имели бессимптомные пароксизмы продолжительностью более 1 часа. Возможно, что такая высокая распространённость субклинической формы ФП является особенностью популяции российских пациентов.

Высказано предположение, что патогенез инсульта у больных с ФП включает в себя и другие механизмы помимо аритмии. Старение и основные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний приводят к патологическим изменениям в ткани предсердий, которые получили название предсердной кардиопатии, основными проявлениями которой является ФП и внутрисердечное тромбообразование. Наличие ФП указывает на такие патологические изменения, как фиброз, эндотелиальная дисфункция, дилатация камер и др., которые в свою очередь сами ассоциированы с риском инсульта [9]. В связи с этим, вполне объяснимо, почему клиническое значение имеют достаточно короткие эпизоды ФП, а временная связь с ТЭО может отсутствовать. Так, например, только у 8% пациентов с инсультом пароксизм ФП был зарегистрирован за месяц до события, у 16% больных аритмия была выявлена уже после инсульта, у остальных среднее время от возникновения обратимого эпизода аритмии до развития ТЭО составило 339 дней [10].

Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов по лечению ФП от 2016 года, пациентам с зарегистрированными ЭПВЧ, но без подтверждённой ФП, может быть назначена антикоагулянтная терапия в зависимости от уровня риска ТЭО и предпочтений больного. В данном исследовании все зарегистрированные ЭПВЧ являлись истинной ФП, подтверждённой в результате анализа ВЭГМ. Риск ТЭО оценивался по количеству баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc и составил >2 баллов у 93% пациентов, 2-3 балла у 17,6%, ≥4 баллов у 80,7% больных. Исходя из рассчитанного риска, ОАК были назначены 53 (93%) пациентам для постоянного приёма (всем больным были назначены новые антикоагулянты, исходя из их

предпочтений). Остальным пациентам ОАК не были показаны ввиду низкого риска ТЭО или преходящей причины аритмии. Целесообразность применения антикоагулянтов у данной категории больных в настоящий момент изучается в исследованиях ARTESiA и NOAH — AFNET 6 [4].

При статистическом анализе полученных данных факторами риска выявления ФП являлись ТЭО в анамнезе, увеличение ИОЛП и снижение уровня гемоглобина. Известно, что увеличение ЛП является точно установленным фактором риска развития ФП [11], однако ранее это было не известно касательно больных с ЭКС. В нашем исследовании характеристикой ЛП был выбран индекс его объёма как показатель наиболее точно отражающий параметры камеры относительно конституциональных особенностей пациента. Также по результатам проведённых исследований наличие в анамнезе ишемического или криптогенного инсульта ассоциировано с риском выявления субклинической ФП [3]. Интересной находкой, по данным нашего регистра, является влияние уровня гемоглобина на риск выявления ФП. Относительный риск достаточно высок, однако меха-

низм этого влияния не вполне ясен. Не исключено влияние повышенного тонуса симпатoadреналовой системы в ответ на анемию. Другие известные факторы риска возникновения ФП (возраст, снижение ФВ ЛЖ, ГБ) не оказали влияния на выявляемость аритмии, что, вероятно, связано с клинико-демографическими особенностями изучаемой группы пациентов — средний возраст 75 ± 8 лет, среднее значение ФВ ЛЖ $59 \pm 8\%$, доля пациентов с ГБ — $93,8\%$.

Заключение

ФП является крайне важным фактором риска кардиоэмболического инсульта и других тромбоэмболических осложнений. Проведённое исследование показало довольно высокую распространённость ФП у пациентов с ЭКС. Наиболее часто ФП выявлялась в первые 3 мес. наблюдения. Превалирование асимптомных эпизодов делает данный метод выявления аритмии крайне важным в плане назначения антикоагулянтной терапии с целью профилактики ТЭО. Факторами риска выявления ФП у данной категории больных явились ТЭО в анамнезе, увеличение ИОЛП и снижение уровня гемоглобина.

Литература

1. Chugh S, Havmoeller R, Narayanan K, et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation*. 2014; 129: 837-47.
2. Kishore A, Vail A, Majid A, et al. Detection of atrial fibrillation after ischemic stroke or transient ischemic attack: a systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2014; 45: 520-6.
3. Kennedy HL. Silent Atrial Fibrillation: Definition, Clarification, and Unanswered Issues. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2015 Nov; 20 (6): 518-25.
4. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Russian Journal of Cardiology*. 2017; 7: 7-86. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-7-7-86 (In Russ.) Рекомендации ESC по лечению пациентов с фибрилляцией предсердий, разработанные совместно с EACTS. *Российский кардиологический журнал*. 2017; 7: 7-86.
5. Healey J, Connolly S, Gold M, et al. Subclinical atrial fibrillation and the risk of stroke. *N Engl J Med*. 2012; 366 (2): 120-9.
6. Glotzer T, Daoud E, Wyse D, et al. The relationship between daily atrial tachyarrhythmia burden from implantable device diagnostics and stroke risk: the TRENDS study. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2009; 2 (5): 474-80.
7. Mittal S, Stein K, Gilliam FR 3rd, et al. Frequency, duration, and predictors of newly-diagnosed atrial fibrillation following dual-chamber pacemaker implantation in patients without a previous history of atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2008; 102 (4): 450-3.
8. Orlov MV, Ghali JK, Araghi-Niknam M, et al. Asymptomatic atrial fibrillation in pacemaker recipients: incidence, progression, and determinants based on the atrial high rate trial. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2007; 30 (3): 404-11.
9. Kamel H, Okin PM, Elkind MS, et al. Atrial Fibrillation and Mechanisms of Stroke: Time for a New Model. *Stroke*. 2016; 47 (3): 895-900.
10. Brambatti M, Connolly SJ, Gold MR, et al. Temporal relationship between subclinical atrial fibrillation and embolic events. *Circulation*. 2014; 129 (21): 2094-9.
11. Ythan H. Goldberg. Relationship Between Atrial Fibrillation and Left Atrial Size. *Jacc*. 2007.11.030

РОБОТИЗИРОВАННАЯ КАТЕТЕРНАЯ АБЛАЦИЯ ПЕРСИСТИРУЮЩЕЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ (РЕЗУЛЬТАТЫ РАНДОМИЗИРОВАННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ)

Наймушин М. А., Лебедев Д. С.

Цель. Сравнение эффективности и безопасности роботизированной катетерной и мануальной катетерной абляции в лечении пациентов с персистирующей фибрилляцией предсердий (ПерсФП).

Материал и методы. В данное исследование были включены 80 пациентов с ПерсФП. Пациенты, соответствующие критериям включения, были рандомизированы в группы МА (мануальной абляции) и РА (роботизированной абляции). После абляции пациенты наблюдались в течение 12 мес. ежеквартально. Сохранение синусового ритма оценивалось с помощью суточного мониторирования ЭКГ и данных 12-канальных ЭКГ. Эффективностью считалось отсутствие документально зарегистрированных пароксизмов фибрилляции предсердий и других предсердных тахикардий длительностью 30 сек и более. Первичной конечной точкой исследования являлась отсутствие любых предсердных тахикардий (ФП/ТП), после процедуры абляции в течении 12-месячного периода наблюдения по данным ежеквартального суточного мониторирования ЭКГ. Вторичной конечной точкой явились: частота осложнений, длительность операции и время рентгеноскопии, частота восстановления проведения через линии абляции в остром периоде (через 30 мин после абляции) при в/в введении АТФ.

Результаты. Среднее время процедуры и рентгеноскопии в группе МА составило 164±28 мин и 45±14 мин, соответственно. Среднее время процедуры в группе РА было длиннее и составило 200±35 мин ($p<0,05$). Время рентгеноскопии в группе РА было меньше, чем в группе МА и составило 30±12 мин. При этом время рентгеноскопии на оператора было еще меньше и составило 18±6 мин ($p<0,05$). В группе МА у 9 (25%) пациентов произошло восстановление проведения через линии при введении АТФ в остром периоде, когда как в группе РА всего у двух (5%) пациентов ($p<0,05$). Общее количество неблагоприятных событий не отличалось между группами ($p=0,5$).

Заключение. РА у пациентов с ПерсФП позволяет внутриоперационно эффективно достигать изоляции легочных вен и блокады проведения через

линии. Процент количества больших и малых осложнений в остром и отдаленном периодах РА не превышает таковой при МА и составляет 10%. Использование РА позволяет снизить лучевую нагрузку на оператора в 2,5 раза, а на пациента на 30%. Период обучения при РА составляет 10 операций, что существенно ниже, чем при МА.

Российский кардиологический журнал 2017, 12 (152): 68–72

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-12-68-72>

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, роботизированная катетерная абляция, левое предсердие, легочные вены, трепетание предсердий.

ФГБУ НМИЦ им. В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия.

Наймушин М. А. * — аспирант, сердечно-сосудистый хирург отделения рентген хирургии аритмий, Лебедев Д. С. — д.м.н., профессор РАН, зав. НИО аритмологии, профессор кафедры хирургических болезней.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

m.naymushin@yandex.ru

ИЛВ — изоляция легочных вен, ЛП — левое предсердие, МА — мануальная абляция, ПерсФП — персистирующая фибрилляция предсердий, РА — роботизированная абляция, РКС — роботизированная катетерная система, РЧА — радиочастотная абляция, ФП — фибрилляция предсердий.

Рукопись получена 14.11.2017

Рецензия получена 24.11.2017

Принята к публикации 27.11.2017

ROBOTIC CATHETER ABLATION OF PERSISTENT ATRIAL FIBRILLATION (RANDOMIZED TRIAL RESULTS)

Naymushin M. A., Lebedev D. S.

Aim. Comparison of efficacy and safety of the robotic catheter and manual catheter ablation in management of patients with persistent atrial fibrillation (PsAF).

Material and methods. In the study, 80 patients included, with PsAF. They were randomized to groups of manual ablation (MA) and robotic ablation (RA). After ablation, patients were followed up during 1 year every 3 months. Sinus rhythm retention was evaluated with Holter 24-hour ECG monitoring and 12-channel ECG. As efficacy criteria, the absence was taken of registered paroxysms of atrial fibrillation and other tachyarrhythmias lasted 30 sec and more. As primary endpoint, the absence was taken of any atrial tachyarrhythmias (AFib/AFIut) after the ablation procedure during 12 months, with every 3 months ECG monitoring. As secondary endpoints the following were taken: complications rate, duration of procedure and x-ray exposition, rate of recovery of conduction through the ablation line in acute phase (in 30 min post ablation) with intravenous ATP.

Results. Mean procedure time and x-rays exposition in MA group was 164±28 min and 45±14 min, respectively. Mean duration of procedure in RA was 200±35 min ($p<0,05$). However x-ray duration was lower in RA group: 30±12 min, and the time of rentgenoscopy per operator was even lower: 18±6 min ($p<0,05$). In the MA group, in 9 (25%) patients there was recovery of conduction

through the border, with ATP injection at acute stage, and in RA group — in two patients (5%), $p<0,05$. Total number of adverse events did not differ in groups ($p=0,5$).

Conclusion. RA in patients with PsAF makes in to effectively isolate pulmonary veins ostia during the surgery, and to block the conduction through the borderline. The percentage of major and minor adverse events in acute and chronic period of RA is not higher than that in MA and is 10%. Application of RA makes it to decrease x-ray exposition per operator 2,5 times, and on a patient — by 30%. Training period in RA is 10 operations that is significantly lower than in MA.

Russ J Cardiol 2017, 12 (152): 68–72

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-12-68-72>

Key words: atrial fibrillation, robotic catheter ablation, left atrium, pulmonary veins, atrial flutter.

Federal Almazov North-West Medical Research Centre of the Ministry of Health, Saint-Petersburg, Russia.

Фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее распространенным видом аритмии у человека. Отсутствие предсердного вклада и нерегулярное сокращение сердца вносит существенные нарушения

в сердечно-сосудистую гемодинамику. ФП значительно повышает риск тромбоэмболических событий, в том числе инсульта, а также способствует прогрессированию сердечной недостаточности и повы-

шает риск внезапной смерти. Катетерная абляция доказала свою эффективность в лечении симптоматичных пациентов с ФП. Процедуры по изоляции легочных вен (ИЛВ) остаются одними из самых сложных в электрофизиологии и сопряжены с длительным использованием рентгеноскопии. Эффективность одной процедуры катетерной абляции составляет приблизительно 60% для пароксизмальной ФП (ПФП) и 40% для персистирующей ФП (ПерсФП) [1]. Во многом, низкая эффективность радиочастотной абляции (РЧА) связана с недостаточной маневренностью абляционного электрода в левом предсердии (ЛП) и плохой его стабильностью в труднодоступных анатомических областях. Это приводит к недостаточной трансмуральности наносимого повреждения в ЛП и последующей реконнекции проведения импульсов из легочных вен [2, 3]. Кроме того, наличие длительной ПерсФП ведет к фиброзным изменениям ЛП, что в свою очередь еще сильнее снижает трансмуральность наносимых воздействий [4, 5]. Усовершенствование мобильности картирующего/абляционного катетера движется в нескольких направлениях. Одним из таких подходов и является роботизированная катетерная система SenseiX (Hansen Medical Inc, MountainView, США) Считается, что она позволит достичь значительно большей маневренности абляционного катетера, обеспечит большую его стабильность и как следствие позволит выполнять более глубокие трансмуральные повреждения миокарда в труднодоступных анатомических зонах ЛП. Эти трансмуральные повреждения, в свою очередь, обеспечат устойчивую электрическую изоляцию и значит, приведут к уменьшению количества рецидивов [6, 7]. Кроме того, использование роботизированной катетерной системы (РКС) не требует постоянного нахождения оператора в операционной, что позволит снизить дозу рентгеноскопии [8]. Учитывая, что технология роботизированной РЧА является относительно новым методом интервенционного лечения аритмий, в настоящее время нет ни одного проспективного рандомизированного исследования, позволяющего оценить эффективность данной методики для лечения пациентов с ПерсФП. Таким образом, целью данного проспективного рандомизированного исследования явилось сравнение эффективности и безопасности роботизированной и мануальной катетерной абляции в лечении пациентов с ПерсФП, а также оценка длительности процедур и времени рентгеноскопии.

Материал и методы

В данное исследование были включены 80 пациентов с ПерсФП. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом. У всех пациентов, включенных в исследование, было получено письменное информированное согласие. Пациенты,

соответствующие критериям включения, были рандомизированы в группы МА (мануальной абляции) и РА (роботизированной абляции) с помощью компьютерной программы рандомизации ("Minim", London Hospital Medical College), находящейся в открытом доступе и основанной на принципе минимизации по 5 произвольным признакам (нами использованы: пол, возраст, наличие заболевания щитовидной железы, длительность персистирования, размер ЛП) [9]. Характеристика пациентов обеих групп представлена в таблице 1.

После абляции пациенты наблюдались в течение 12 мес. ежеквартально. Сохранение синусового ритма оценивалось с помощью суточного мониторирования ЭКГ и данных 12-канальных ЭКГ. Эффективностью считалось отсутствие документально зарегистрированных пароксизмов ФП и других ПТ длительностью 30 сек и более. Гипотеза данного исследования была в том, что РА превосходит МА для выполнения процедур абляции у пациентов с ПерсФП. Первичной конечной точкой исследования явилось отсутствие любых предсердных тахикардий (ФП/трепетание предсердий) после процедуры абляции в течении 12-месячного периода наблюдения по данным ежеквартального суточного мониторирования ЭКГ. Вторичной конечной точкой явились частота осложнений, длительность операции и время рентгеноскопии, частота восстановления проведения через линии абляции в остром периоде (через 30 мин после абляции) при в/в введении АТФ.

Техника мануальной и роботизированной абляции. РЧА выполнялась в условиях операционной, оснащенной рентгенотелевизионной установкой, системой электрофизиологического мониторинга, системой электроанатомического картирования, роботизированной катетерной системой Hansen Sensei X (Hansen Medical Inc, Mountain View, США), с использованием эндокардиальных электродов. Перед вмешательством проводилось чреспищеводное ультразвуковое исследование для исключения наличия тромбов в полостях сердца. В операционной под общей анестезией по методике Seldinger выполняется пункция бедренной вены (дважды) и подключичной вены. В полость сердца вводится диагностический

Таблица 1

Характеристика пациентов двух групп

	РА	МА	P
Возраст, лет	56±11	58±10	0,57
Длительность ПерсФП, мес.	8±4	7±5	0,20
Диаметр ЛП, мм	44±6	43±7	0,46
Наличие заболевания щитовидной железы, n (%)	4(11%)	3(8%)	0,60
Пол (М/Ж), n	23/17	24/16	0,30
ФВ ЛЖ, %	53±7	55±6	0,32

Таблица 2

Время этапов процедур и рентгеноскопии в группах

	РА		МА		P
	Время (мин)	Rg (мин)	Время (мин)	Rg (мин)	
Общее время	200±35	30±12	164±28	45±14	<0,05
Доступ и картирование	36±8	15±6	32±10	16±4	>0,05
Подключение роботизированной	26±8	6±3	0	0	<0,05
Изоляция левых легочных вен	29±7	3±1	34±8	11±3	>0,05
Изоляция правых легочных вен	33±7	4±1	22±6	9±2	>0,05
Изоляция крыши ЛП	17±6	2±1	21±7	10±2	>0,05
Обсервационный период и АТФ тест	47±8	0	45±9	0	>0,05
Rg на оператора		18±6		45±14	<0,05

многополюсный электрод, который устанавливается в коронарном синусе. Для доступа катетера в ЛП использовалась стандартная методика транссептальной пункции, с помощью которой создается межпредсердное отверстие. В ЛП с помощью двух длинных жестких интродюсеров вводятся циркулярный многополюсный диагностический электрод Lasso и навигационный орошаемый электрод Termocool Navistar (Biosense Webster Inc, Diamond Bar, США). Далее, под контролем рентгеноскопии и навигационной системы CARTO 3 (Biosense Webster Inc, Diamond Bar, США) выполняется картирование ЛП и устьев легочных вен. Следующим этапом является окружная радиочастотная изоляция устьев легочных вен. Мощность воздействия ограничивается 40 Вт по передней стенке ЛП и 30 Вт по задней стенке ЛП. Всем пациентам в дополнение к изоляции ЛВ выполнялось создание межколлекторной линии по крыше ЛП. Блокада проведения из легочных вен оценивалась с помощью циркулярного катетера LASSO (Biosense Webster Inc, Diamond Bar, США). Если после РЧА у пациента с ПерсФП синусовый ритм не восстанавливался спонтанно, проводилась электроимпульсная терапия. После кардиоверсии оценивалась блокада проведения через абляционные линии. Проводилось контрольное электрофизиологическое исследование, которое включает асинхронную, учащающую и программированную электростимуляцию через катетер в коронарном синусе. Критерием эффективности считается невозможность индукции ФП. После периода ожидания, равного 30 мин, в/в вводится АТФ для оценки восстановления проведения через линии повреждения в остром периоде изоляции. При подтверждении эффекта операции электроды извлекаются, накладывается асептическая повязка в области подключичной пункции и давящая повязка в области бедренной пункции. В случае возникновения интраоперационного осложнения оно вносилось в протокол операции. Кроме того, в протокол операции вносились длительность операции, время и доза флюороскопии на пациента и на оператора. Техника

выполнения и этапы роботизированной катетерной абляции схожи с мануальной, однако имеют некоторые различия. Так, после этапа построения навигационной карты ЛП, один длинный жесткий интродюсер удаляется из ЛП и заменяется на бедренный интродюсер диаметром 14 F, через который в организм пациента вводится роботизированный управляемый интродюсер Artisan (Hansen Medical Inc, Mountain View, США) с установленным внутри абляционным электродом. Оператор перемещается в предоперационную и дальнейшее управление абляционным катетером проводится с помощью РКС. Далее, через отверстие в межпредсердной перегородке система вводится в полость ЛП. После этого следует те же этапы, что и при мануальной катетерной абляции. В кончик катетера вмонтированы два датчика: один для температурного контроля при проведении процедуры РЧА, другой — для определения расположения катетера в трехмерном пространстве. В управляемый интродюсер интегрирован датчик, определяющий степень прижатия к эндокарду. С помощью интегрированной программы IntelliSense® Fine Force Technology® оператор предупреждается о чрезмерном давлении катетера на эндокард, демонстрируется недостаточный контакт катетера, когда он находится в просвете.

Наблюдение. Эффективностью РЧА в обеих группах считалось отсутствие документально зарегистрированных пароксизмов ФП и других предсердных трепетаний длительностью 30 сек и более за 12 мес. наблюдения. Все пациенты наблюдались ежеквартально и проходили обследования: 12-канальная ЭКГ и суточное мониторирование ЭКГ. В случае возникновения пароксизма нарушения ритма вне момента обследования, пациент обязывался зафиксировать данные эпизоды. Записи ЭКГ и суточного мониторирования ЭКГ с эпизодами ФП были визуально проанализированы врачами-кардиологами.

Статистический анализ. Для расчета объема выборки мы использовали разницу в 20% для первичной конечной точки, что дает прогнозируемый объем

Таблица 3
Неблагоприятные события в группах больных

	РА (n=40)	МА (n=40)	P
Гемоперикард	1	0	0,35
Транзиторная ишемическая атака	1	0	0,20
Тромбоэмболия легочной артерии	0	1	0,35
Бедренная гематома	2	3	0,45
Ложная аневризма	0	1	0,35
Всего	4	4	0,50

выборки из 80 пациентов для двух групп (альфа=0,05, бета=0,20). Результаты представлены в виде средних значений \pm стандартное отклонение или как абсолютные значения и проценты. Количественные данные сравнивались с помощью t-критерия Стьюдента. Качественные признаки сравнивались на основании метода χ^2 . Метод Каплан-Майера был использован для определения эффективности и рассчитывался как процент отсутствия ФП. Разница в отсутствии ФП или других предсердных тахикардий оценивалась с помощью log-rank теста.

Результаты

80 пациентов были включены в данное исследование и рандомизированы в группы РА (n=40) или МА (n=40). Рандомизация проводилась накануне оперативного вмешательства. Все операции были выполнены в период с января 2013 по февраль 2015г на базе ФЦСКИЭ им В.А. Алмазова. Среднее время процедуры и рентгеноскопии в группе МА составило 164 ± 28 мин и 45 ± 14 мин, соответственно. Среднее время процедуры в группе РА было длиннее и составило 200 ± 35 мин ($p < 0,05$). Время рентгеноскопии в группе РА было меньше, чем в группе МА и составило 30 ± 12 мин. При этом, время рентгеноскопии на оператора было еще меньше и составило 18 ± 6 мин ($p < 0,05$) (табл. 2).

В конце наблюдения 15 пациентам потребовалась повторная процедура абляции: шести (16%) пациентам из группы РА и девяти (25%) пациентам из группы МА. Левопредсердное трепетание предсердий было зафиксировано у двух (5%) пациентов в группе РА и у трех (8%) пациентов в группе МА ($p = 0,3$). В случаях повторных процедур РЧА механизмом тахикардий явилось masco re-entry в области прорывов линий абляции.

В группе МА у 9 (25%) пациентов произошло восстановление проведения через линии при введении АТФ в остром периоде, когда как в группе РА всего у двух (5%) пациентов ($p < 0,05$). При этом, наиболее частой локализацией восстановления проведения явилась область “риджа” у левой верхней легочной вены и нижний полюс правой нижней легочной вены.

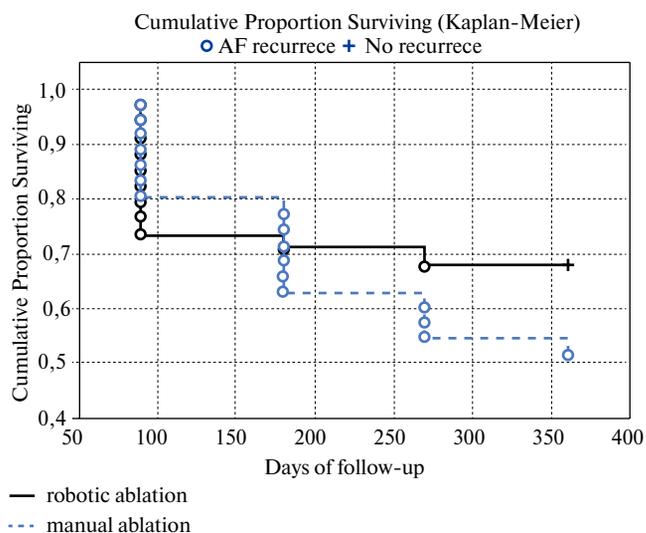


Рис. 1. Сохранение синусового ритма после абляции в течение 12 месяцев после операционного наблюдения.

Процедуры ИЛВ в группе РА выполняли два оператора. Первый оператор выполнил 25 вмешательств, количество рецидивов 6 (30%). Второй оператор выполнил 15 вмешательств, 5 (33%) рецидивов, соответственно. В группе МА вмешательство произвели 6 операторов с различной эффективностью. Общее количество неблагоприятных событий не отличалось между группами (табл. 3, $p = 0,5$)

Обсуждение

Результаты данного рандомизированного контролируемого исследования продемонстрировали, что эффективность роботизированной абляции превалирует над мануальной катетерной абляцией в качестве лечения пациентов с ПерсФП, однако различие не имеет статистическую достоверность ($p = 0,2$). По данным проведенного исследования, было показано, что отсутствие фибрилляции/трепетания предсердий в конце периода наблюдения было выше у пациентов после РА (69%) по сравнению с пациентами, которым выполнялась МА (54%) (рис. 1). Мы полагаем, что основным фактором в достижении более высокой эффективности у данной категории пациентов является лучшая стабильность положения электрода, что позволило создавать непрерывность линий повреждения и в свою очередь обеспечивало истинную, а не функциональную блокаду проведения. Восстановление проведения в остром периоде наблюдалось лишь у 5% пациентов группы РА, когда как в группе МА в остром периоде проведение восстанавливалось в 25% случаев ($p < 0,05$) (рис. 2, 3). Таким образом, тест с АТФ имеет большую прогностическую ценность. Следует отметить, что применение роботизированной абляции значительно удлиняет время операции по сравнению с мануальной методикой 200 ± 35 мин в группе РА против 164 ± 28

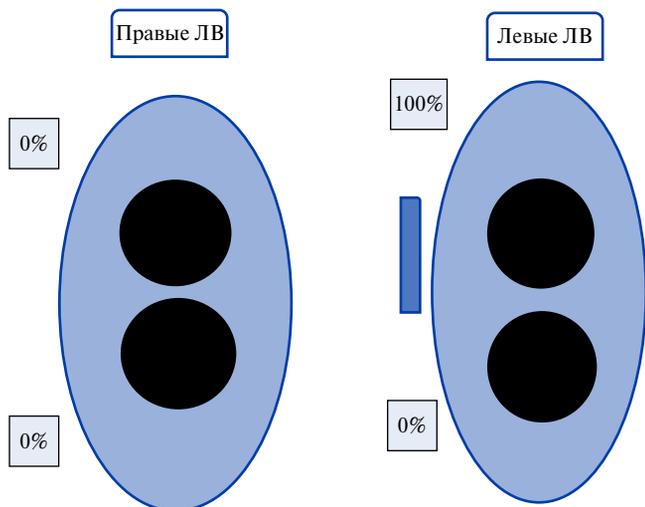


Рис. 2. Частота восстановления венозно-предсердного проведения в период острой изоляции при тесте с в/в введением АТФ у пациентов группы РА.

Примечание: схематично изображены легочные вены и перешеек ЛП (вид сзади). Восстановление проведения у 2/40 пациентов в области “перешейка”.

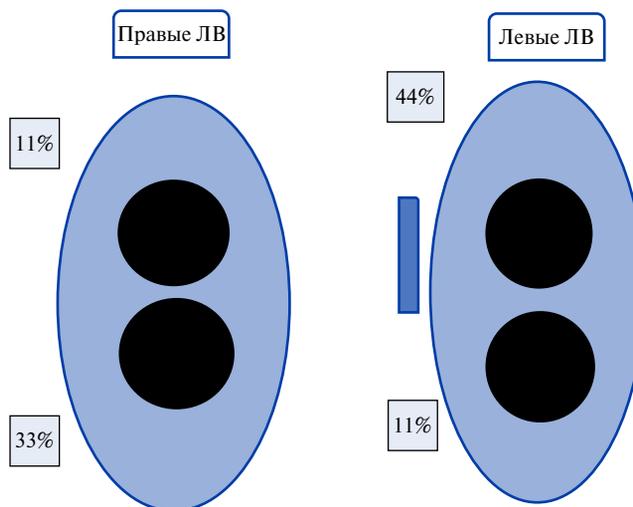


Рис. 3. Частота восстановления проведения из легочной вены во время теста с АТФ в группе МА. Преобладание острого восстановления проведения в левой верхней легочной вене и правой нижней легочной вене.

Примечание: схематично изображены легочные вены и перешеек ЛП (вид сзади). Восстановление острого проведения у 9/40 пациентов. Преобладание “прорывов” проведения в области “перешейка” левой верхней легочной вены и “дна” правой нижней легочной вены.

мин в группе МА, соответственно ($p < 0,05$). Однако отчасти это связано с learning curve операторов роботизированной системы. При этом, использование РКС позволяет значительно снизить время флюороскопии как на оператора (18 ± 6 мин), так и на пациента (30 ± 12 мин), когда как в группе МА время рентгеноскопии остается одинаково высоким как на пациента, так и на оператора (45 ± 14 мин, $p < 0,05$). Кроме того, использование РКС позволяет нивелировать фактор оператора на эффективность процедуры ИЛВ, когда как эффективность мануальной РЧА в большой степени зависит от навыков операторов. Однако достоверность данного заключения не удалось подтвердить в виду малого количества пациентов и большого количества операторов в группе МА. В проведенном исследовании, частота нежелательных явлений была одинаковой в обеих группах и не имела статистических различий.

Заключение

Таким образом, в результате нашего исследования можно сделать следующие выводы. Роботизированная катетерная абляция у пациентов с ПерсФП позволяет внутриоперационно эффективно достигать ИЛВ и блокады проведения через линии. Воздействие носит более стойкий необратимый характер по сравнению с мануальной абляцией. Процент количества больших и малых осложнений в остром и отдаленном периодах РА не превышает таковой при МА и составляет 10%. Использование РА позволяет снизить лучевую нагрузку на оператора в 2,5 раза, а на пациента — на 30%. Период обучения при РА составляет 10 операций, что существенно ниже, чем при МА. Результатами данного исследования могут руководствоваться центры, имеющие в своем арсенале РКС при рассмотрении тактики процедуры абляции ПерсФП.

Литература

1. Naymushin MA, Lebedev DS. Robotic ablation of arrhythmias. *Translational Medicine*. 2015; 6: 18-24. DOI: 10.18705/2311-4495-2015-0-6-18-24 (In Russ.) Наймушин М. А., Лебедев Д. С. Роботизированная абляция аритмий. *Трансляционная медицина*. 2015; 6: 18-24.
2. Wazni OM, Barrett C, Martin DO, et al. Experience with the Hansen Robotic System for Atrial Fibrillation Ablation-Lessons Learned and Techniques Modified: Hansen in the Real World. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2009. DOI:10.1111/j.1540-8167.2009.01539.x.
3. Saliba W, Reddy VY, Wazni O, et al. Atrial fibrillation ablation using a robotic catheter remote control system: Initial human experience and long-term follow-up results. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 2407-11. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.03.027>.
4. Willems S, Steven D, Servatius H, et al. Persistence of pulmonary vein isolation after robotic remote-navigated ablation for atrial fibrillation and its relation to clinical outcome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2010; 21: 1079-84. DOI: 10.1111/j.1540-8167.2010.01773.x.
5. Rillig A, Meyerfeldt U, Birkemeyer R, et al. Remote robotic catheter ablation for atrial fibrillation: How fast is it learned and what benefits can be earned? *J Interv Card Electrophysiol* 2010; 29: 109117. <https://doi.org/10.1007/s10840-010-9510-8>.
6. Steven D, Servatius H, Rostock T, et al. Reduced fluoroscopy during atrial fibrillation ablation: benefits of robotic guided navigation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2010; 21: 6-12. DOI: 10.1111/j.1540-8167.2009.01592.x.
7. Tiltz RR, Chun KR, Metzner A, et al. Unexpected high incidence of esophageal injury following pulmonary vein isolation using robotic navigation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2010; 21: 853-8. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00392-015-0855-y>.
8. Di Biase L, Wang Y, Horton R, et al. Ablation of atrial fibrillation utilizing robotic catheter navigation in comparison to manual navigation and ablation: single-center experience. *J Cardiovasc. Electrophysiol*. 2009 Dec; 20 (12): 1328-35. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10840-010-9510-8>.
9. Naymushin MA, Mikhailov EN, Lebedev DS. Robot versus manual ablation persistent atrial fibrillation (ru_spb). *Translational Medicine*. 2016; 3 (3): 79-84. DOI: 10.18705/2311-4495-2016-3-3-79-84. (In Russ.) Наймушин М. А., Михайлов Е. Н., Лебедев Д. С. Робот против рук. Дизайн рандомизированного клинического исследования роботизированной катетерной абляции персистирующей фибрилляции предсердий. *Трансляционная медицина*. 2016; 3 (3): 79-84.

КЛИНИЧЕСКИЕ И СТРУКТУРНО-ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ РЕЦИДИВИРОВАНИЯ ПОСТИНФАРКТНЫХ ЖЕЛУДОЧКОВЫХ ТАХИКАРДИЙ ПОСЛЕ КАТЕТЕРНОЙ АБЛАЦИИ

Татарский Р. Б.¹, Немцов С. В.¹, Михайлов Е. Н.¹, Лебедева В. К.¹, Лебедев Д. С.¹

Цель. Установить клинические и электрофизиологические предикторы рецидивирования желудочковых тахикардий (ЖТ) после катетерной гомогенизации постинфарктных рубцовых полей.

Материал и методы. Включались пациенты с инфарктом миокарда (ИМ) в анамнезе и документированной устойчивыми ЖТ, несмотря на эффективную терапию имплантируемым кардиовертером-дефибриллятором. Включено 72 пациента (средний возраст 64±13 лет), из них 63 мужчины с постинфарктными ЖТ. В 12 случаях регистрировались “электрические штормы”, потребовавшие экстренного катетерного лечения. У данных пациентов применялась расширенная катетерная гомогенизация рубца, то есть абляция всех каналов проведения, аномальных потенциалов и окружной абляции инфарктной зоны.

Пациенты были разделены на две группы в зависимости от рецидивирования желудочковой тахикардии (ЖТ) в послеоперационном периоде. Первую группу составили 27 (37%) пациентов с рецидивами ЖТ, средний возраст которых составил 62±10 лет. Во вторую группу вошло 45 пациентов (63%) без рецидивов тахикардий, средний возраст которых составил 63±12 лет. Проводилась оценка выделенных параметров с целью определения предикторов рецидивирования нарушений ритма сердца.

Результаты. Основными клиническими предикторами рецидивирования постинфарктных ЖТ после катетерной абляции являлись давность перенесенного ИМ и его передняя локализация. Полная площадь поверхности рубца (биполярный вольтаж менее 1,5 мВ) была сопоставима у пациентов с рецидивом ЖТ и без рецидивов (66±51 см² против 82±49 см²). Однако площадь поверхности плотного рубца (биполярная амплитуда ≤0,5 мВ) и процент плотного рубца относительно общего рубца был значительно меньше в группе рецидивов (в I группе 23±22 см² и 24±18%, во II группе — 41±22 см² и 45±21%; p<0,05).

Различия были выявлены при определении длины цикла клинических ЖТ в I и II группах (290±62 и 330±93 мс, соответственно, p<0,05).

Заключение. Проведенный анализ позволил выделить следующие переменные, как предикторы рецидива ЖТ: локализация перенесенного ИМ (передний

против нижнего), давность ишемического анамнеза, цикл клинической ЖТ, неоднородность рубца, площади фракционированных потенциалов и поздних потенциалов электрограмм, площадь плотного рубца.

Российский кардиологический журнал 2017, 12 (152): 73–78
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-12-73-78>

Ключевые слова: инфаркт миокарда, постинфарктные тахикардии, катетерная абляция желудочковых тахикардий, электрический шторм.

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

Татарский Р. Б.* — д.м.н., в.н.с. НИЛ интервенционной аритмологии НИО аритмологии, доцент кафедры детских болезней, Немцов С. В. — аспирант НИО аритмологии, Михайлов Е. Н. — д.м.н., зав. НИЛ нейромодуляции НИО аритмологии, Лебедева В. К. — к.м.н., с.н.с. НИЛ интервенционной аритмологии НИО аритмологии, Лебедев Д. С. — д.м.н., профессор, зав. НИО аритмологии.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): tatar2002@list.ru

ЖТ — желудочковая тахикардия, ЖТА — желудочковые тахикардии, ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, ИМ — инфаркт миокарда, КА — катетерная абляция, КП — канал медленного проведения, ЛЖ — левый желудочек, ОИМ — острый инфаркт миокарда, ППЭГ — поздние потенциалы электрограмм, РЧА — радиочастотная абляция, СН — сердечная недостаточность, ФрП — фракционированные потенциалы, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ЭГ — электрограмма, ЭхоКГ — эхокардиография.

Рукопись получена 15.11.2017

Рецензия получена 20.11.2017

Принята к публикации 27.11.2017

CLINICAL AND ELECTROPHYSIOLOGICAL PREDICTORS OF RECURRENT POSTINFARCTION VENTRICULAR TACHICARDIAS AFTER CATHETER ABLATION

Tatarsky R. B.¹, Nemtsov S. V.¹, Mikhaylov E. N.¹, Lebedeva V. K.¹, Lebedev D. S.¹

Aim. To find out the clinical and electrophysiological predictors of recurrent ventricular tachyarrhythmias (VTA) after catheter homogenization of post-infarction scar areas.

Material and methods. Patients included, with myocardial infarction (MI) in anamnesis and documented sustained VTA, regardless effective treatment by implantable cardioverter-defibrillator. Totally, 72 patients included (mean age 64±13 y.o.), of those 63 males with postinfarction VTA. In 12 cases there were “electrical storms” demanded urgent catheter management. In such patients, the extended catheter homogenization of the scar was performed, that is ablation of all conduction channels, anomalous potentials and surrounding ablation of infarction zone.

Patients were selected to 2 groups according to recurrent VT in post-surgery period. First group included 27 (37%) VTA recurrent patients, mean age 62±10 y.o. Second group included 45 patients (63%) with non tachyarrhythmias recurrence, mean age 63±12 y.o. The evaluation was done, of the selected parameters with the aim to define predictors of rhythm disorders recurrence.

Results. Main clinical predictors of VTA recurrence after catheter ablation were the duration of post MI period and its anterior localization. Full area of the scar surface (bipolar voltage lower 1,5 mV) was comparable in patients with recurrent VT and with

none (66±51 cm² vs 82±49 cm²). However the area of the dense scar (bipolar amplitude ≤0,5 mV) and percent of the dense scar in relation to entire scar was significantly smaller in the recurrence group (group 1 — 23±22 cm² and 24±18%, in group 2 — 41±22 cm² and 45±21%; p<0,05).

The differences were found in the cycle length of clinical VTA assessment in groups 1 and 2 (290±62 and 330±93 ms, respectively, p<0,05).

Conclusion. The analysis that was done, made it to define the following variables and VT predictors: localization of the MI (anterior vs inferior), duration of ischemic anamnesis, cycle of clinical VT, non-homogeneity of the scar, area of the fractionized potentials and delayed potentials of electrograms, area of the dense scar.

Russ J Cardiol 2017, 12 (152): 73–78

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-12-73-78>

Key words: myocardial infarction, postinfarction tachycardias, catheter ablation of ventricular tachycardias, electrical storm.

Federal Almazov North-West Medical Research Centre of the Ministry of Health, Saint-Petersburg, Russia.

Использование антиаритмической терапии для лечения и профилактики рецидивирующей желудочковой тахикардии (ЖТ) в поздние сроки после инфаркта миокарда (ИМ) лимитировано, ввиду ограниченного выбора антиаритмического препарата, низкой эффективности и возможного развития органо-токсических эффектов. В данной клинической ситуации, по мнению ведущих экспертов, более перспективным является применение катетерной аблации (КА) [1, 2]. Вместе с тем, существуют определенные сложности проведения интервенционного вмешательства, поскольку местоположения циклов ринтри и характеристики ЖТ значительно варьируют из-за трехмерной геометрии инфарктных областей. Это ассоциировано с размером, глубиной поражения, трансмуральной дисперсией рефрактерности и геометрией миокардиального рубца после острого ИМ (ОИМ) [3, 4]. К тому же, проведение радиочастотной аблации (РЧА) ограничено при неустойчивых, гемодинамически значимых и неиндуцируемых тахикардиях.

Существующие современные методы картирования позволяют дать детальную характеристику субстрата ЖТ, основанную на биполярных особенностях электрограмм (ЭГ) во время желудочковой стимуляции или на синусовом ритме. Биполярные характеристики миокардиальной ткани основаны на идентификации рубцовых полей и их границ [5].

Цель: установить клинические и электрофизиологические предикторы рецидивирования желудочковых тахиаритмий (ЖТА) после катетерной гомогенизации постинфарктных рубцовых полей.

Материал и методы

Включались пациенты с ИМ в анамнезе и документированной устойчивой ЖТ, зарегистрированной на ЭКГ или при опросе кардиовертера-дефибриллятора (ИКД). Также в исследование включались пациенты с множественными эпизодами ЖТ и/или ИКД терапиями, в том числе, с гемодинамически значимыми пароксизмами ЖТА, несмотря на эффективную ИКД терапию.

Включено 72 пациента (средний возраст 64 ± 13 лет), из них 63 мужчины с постинфарктными ЖТ. Для реализации поставленных задач пациенты были разделены на две основные группы в зависимости от рецидивирования ЖТА после аблации на протяжении периода наблюдения. Среднее время манифестации ЖТ — 13 ± 9 лет после перенесенного ОИМ. В 12 случаях регистрировались “электрические штормы”, потребовавшие экстренного катетерного лечения [6].

Как следует из полученных данных, большинство пациентов представлено лицами мужского пола, что объясняется преимущественным распространением ИБС в мужской популяции. У большей части пациентов отмечался высокий функциональный класс сер-

дечной недостаточности (СН), сниженная фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ).

В работе исходили из представления, что зарегистрированные при картировании рубца ЭГ фракционированных потенциалов (ФрП), ЭГ поздних потенциалов (ППЭГ) являются высокоспецифичными маркерами истмусов ЖТ, то есть каналов медленного проведения, а количество ФрП/ППЭГ сайтов взаимосвязано с количеством ЖТ. Аблация всех ФрП/ППЭГ и КП (полная эндокардиальная аблация субстрата) может быть проведена у пациентов без идентификации клинической ЖТ, т.е. на синусовом ритме.

Целью электрофизиологического картирования являлось определение анатомических границ и структур желудочка, идентификация КП, рубцовых полей, аномальных потенциалов, пресистолических и диастолических потенциалов на фоне тахикардии или синусовом ритме.

В данной работе использовавшуюся процедуру картирования и последующей радиочастотной деструкции можно разделить на несколько этапов:

1. Исходно определялись рубцовые поля с анатомической реконструкцией левого желудочка (ЛЖ), то есть биполярная реконструкция ЛЖ. Картирование проводилось на фоне синусового ритма, либо правожелудочковой стимуляции. Амплитуда вольтажа менее 1,5 мВ определялась как патологическая и рассматривалась как инфарктная область. Рубцовая ткань определялась как локальная зона без различного желудочкового потенциала ($\leq 0,5$ мВ). Верхний предел цветового показателя при электроанатомическом картировании устанавливался равным 1,5 мВ, таким образом, жизнеспособная ткань окрашивалась фиолетовым цветом.

2. Детально оценивались ФрП и ППЭГ, зарегистрированные как аномальные ЭГ в рубцовой или околорубцовой области. ППЭГ определялись как двойные или множественные компоненты ЭГ, разделенные изоэлектрическим интервалом или очень низкоамплитудным сигналом ≥ 50 мс.

3. В случае индуцированной гемодинамически устойчивой клинической ЖТ определялась ее взаимосвязь с ФрП, ППЭГ и рубцовыми зонами. Выполнялось стимуляционное картирование из мест ФрП/ППЭГ и КП для воспроизведения нативной ЖТ. Дополнительно проводилось активационное картирование, что также дополнялось стимуляционными маневрами.

У данных пациентов применялась расширенная катетерная гомогенизация рубца, то есть аблация всех КП, аномальных потенциалов и окружной аблации инфарктной зоны. Локальной конечной точкой считалось исчезновение ФрП/ППЭГ или ЭГ КП.

Современные электроанатомические системы картирования позволяют точно определять площадь

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов

	Всего 72	I группа 27 (37%)	II группа 45 (63%)	Достоверность
Возраст, года	64±13	62±10	63±12	p>0,05
Мужской пол, n (%)	63 (88)	25 (93)	38 (85)	p>0,05
СД, n (%)	11 (15)	3 (11)	8 (18)	p>0,05
ФП/ТП, n (%)	14 (19)	6 (22)	8 (18)	p>0,05
Время после ОИМ, г	13±9	9±6	14±10	p≤0,05*
Передний инфаркт, n (%)	43 (60)	19 (70)	24 (53)	p≤0,05*
Нижний инфаркт, n (%)	29 (40)	11 (40)	18 (40)	p>0,05
Множественные инфаркты, n (%)	11 (15)	3 (11)	8 (18)	p>0,05
Реперфузия миокарда	60 (83)	19 (70)	41 (91)	p>0,05
Класс СН (NYHA), n (%)				
I	22 (31)	7 (26)	15 (33)	p>0,05
II	34 (47)	14 (52)	20 (44)	p>0,05
III или IV	16 (22)	6 (22)	10 (22)	p>0,05
Эхокардиография				
ФВ, %	30±13	28±11	33±16	p>0,05
Аневризма, n (%)	20 (28)	7 (26)	13 (29)	p>0,05
ААП, n (%)				
Амиодарон	42 (58)	18 (67)	24 (53)	p>0,05
Соталол	20 (28)	6 (22)	14 (31)	p>0,05
Бета-блокаторы	63 (88)	24 (89)	39 (87)	p>0,05
ИКД, n (%)	46 (64)	18	28	p>0,05

Примечание: * — статистически значимые различия между группами (p<0,05).

Сокращения: СД — сахарный диабет, ИМ — инфаркт миокарда, СН — сердечная недостаточность, ФП — фибрилляция предсердий, ФВ — фракция выброса левого желудочка, ААП — антиаритмические препараты, ТП — трепетание предсердий, ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор.

рубцовых полей, их границы и пограничные зоны, а также соотношение с нормальным миокардом желудочков.

Внутрисердечная эхокардиография (ЭхоК) (CartoSound) использовалась в 14 случаях для точного определения рубцовых полей, папиллярных мышц, механических структур, мониторинга потенциальных осложнений. Одним из основных преимуществ применения эндокардиальной ЭхоКГ является постоянный контроль за контактом электрода с эндокардом, что крайне важно, учитывая выраженную трабекулярность ЛЖ.

Заключительным этапом после расширенной КА было выполнение стимуляционного протокола для индукции ЖТА с такими же параметрами, как и до операции.

Пациенты были разделены на две группы в зависимости от рецидивирования ЖТ в послеоперационном периоде. Первую группу составили 27 (37%) пациентов с рецидивами ЖТА, средний возраст 62±10 лет. Во вторую группу вошло 45 пациентов (63%) без рецидивов тахикардий, средний возраст 63±12 лет. Проводилась оценка выделенных параметров с целью определения предикторов рецидивирования нарушения ритма сердца.

Результаты

Клиническая характеристика пациентов выделенных групп представлена в таблице 1.

Как следует из представленных данных, обе выделенные группы были сопоставимы по возрасту, полу, наличию сахарного диабета. Класс СН широко варьировал у этих пациентов от I до IV ФК, что связано с неомогенностью групп. Сопутствующие нарушения ритма, такие как ФП и/или ТП, также не оказывали влияние на рецидивирование аритмии, вне связи с клиническими формами. В качестве антиаритмической терапии как при ЖТА, так и ФП/ТП в подавляющем большинстве случаев применялись препараты II или III классов. Почти в 70% использовалось сочетание бета-блокаторов и амиодарона. Соталол применялся как альтернатива амиодарону в случаях невозможности назначения последнего.

Несмотря на предыдущие исследования, в данной работе величина ФВ ЛЖ не явилась фактором, способствующим рецидивированию ЖТА [7-8].

Реперфузия миокарда (чрескожная интервенция и/или коронарное шунтирование) выполнена 60 пациентам. В связи с давностью перенесенного ОИМ, не удалось определить частоту проведения тромболизиса, поэтому этот фактор как предиктор риска рецидивиро-

Таблица 2

Некоторые электрофизиологические параметры изучаемых групп

	Всего N=72	I группа N=27	II группа N=45	P
Индуцированные или ранее зарегистрированные ЖТ				
Отдельные виды ЖТ	2,4±1,5	2,2±1,6	2,5±1,7	p>0,05
ДЦ клинической ЖТ, мс	305±95	290±62	330±93	p<0,05*
Средняя ДЦ всех индуцированных ЖТ, мс	343±101	280±70	342±74	p<0,05*
Самая короткая ДЦ ЖТ, мс	290±62	251±37	314±63	p<0,05*
Самая длинная ДЦ ЖТ, мс	343±95	308±90	389±105	p<0,05*
Картрируемые ЖТ, n (%)	47 (65)	15 (56)	33 (73)	p>0,05
Количество точек биполярной карты, n	345±53	320±54	343±67	p>0,05
Общая площадь поверхности ЛЖ, см ²	246±75	235±73	249±59	p>0,05
Площадь поверхности рубца, см ²	77±47	66±51	82±49	p>0,05
Площадь поверхности плотного рубца, см ²	36±32	23±22	41±22	p<0,05*
Площадь поверхности пограничной зоны, см ²	43±24	43±28	44±21	p>0,05
Пограничная зона, % от рубца	60±22	68±17	51±19	p<0,05*
Неоднородный рубец, n (%)	29 (40)	20 (74)	9 (20)	p<0,05*
Регистрация ФрП/ППЭГ	72 (100)	27 (100)	45 (100)	p>0,05
Площадь ФрП/ППЭГ, (см ²)	15±12	20±10	14±8	p<0,05*

Примечания: * — статистически значимые различия между группами (p<0,05). I группа — рецидивы желудочковой тахикардии, II группа — отсутствие желудочковой тахикардии.

Сокращения: ДЦ — длина цикла, ЛЖ — левый желудочек, ФрП/ППЭГ — фракционированные потенциалы/поздние потенциалы электрограмм.

вания ЖТА не оценивался. Основными причинами невыполнения реперфузии миокарда являлась хроническая окклюзия коронарных артерий. У 46 (64%) пациентов на момент интервенционного вмешательства были имплантированы ИКД (в 6 случаях CRT-D). Установлено, что наличие ИКД также не являлось прогностическим фактором рецидивирования ЖТ.

Таким образом, основными клиническими предикторами рецидивирования постинфарктных ЖТ после КА являлись давность перенесенного ИМ и его передняя локализация.

Плановый протокол наблюдения включал регулярную клиническую, функциональную оценку и анализ мониторинга ИКД либо мануально, либо с использованием функции удаленного мониторинга. Внеплановые визиты осуществлялись при возникновении ЖТА. Длительность периода наблюдения составила пять лет.

При завершении операции выполнялся стимуляционный протокол для индукции ЖТ 60 пациентам. В 68% (41 пациент) ЖТА не вызывались. У оставшихся пациентов картируемые ЖТ индуцировались у 8 пациентов, а быстрые некартируемые ЖТ были индуцированы у 11 больных. У 7 пациентов послеоперационный стимуляционный протокол не проводился в связи с угнетением гемодинамического статуса. Также стимуляционный протокол не проводился еще у 5 пациентов в связи с множественными электроимпульсными терапиями в ходе РЧА.

Также оценивались электрофизиологические характеристики эндомиокардиального рубца, дли-

тельности цикла тахикардий и регистрация аномальных ЭГ. В таблице 2 представлены выделенные параметры изучаемых групп пациентов. Как следует из полученных данных, левожелудочковое вольтажное картирование выполнено со средним количеством 345±53 точек картирования. Полная площадь поверхности рубца (биполярный вольтаж менее 1,5 мВ) была сопоставима у пациентов с рецидивом ЖТ и без рецидивов (66±51 см² против 82±49 см²). Однако площадь поверхности плотного рубца (биполярная амплитуда ≤0,5 мВ) и процент плотного рубца относительно общего рубца был значительно меньше в группе рецидивов (в I группе 23±22 см² и 24±18%, во II группе — 41±22 см² и 45±21%; p<0,05).

Вольтажное картирование позволило определить неоднородные рубцы, в которых, как правило, регистрировалось более двух каналов проведения у 29 (40%) пациентов: у 20 из 27 (74%) пациентов с рецидивами ЖТ, но только у 9 больных без рецидивов (20%) идентифицировался неоднородный рубец (p<0,05).

Достоверные различия были выявлены при определении длины цикла клинических ЖТ в I и II группах (290±62 и 330±93 мс, соответственно, p<0,05). Подобное различие было установлено и для продолжительности средней длины цикла ЖТ (280±70 и 342±74 мс, соответственно, p<0,05). Среднее время оперативного вмешательства составило 190±54 минут, а среднее время аблации 34±11 минут. В ходе операции спонтанно либо различными видами стимуляции инициировано 160 ЖТ, но только 45 опреде-

лялись как картируемые, то есть гемодинамически стабильные.

Важно подчеркнуть, что эндокардиальное субстратное картирование выполнено в 70% на синусовом ритме или ФП/ТП, у остальных — при правожелудочковой стимуляции.

Несмотря на аблацию больших площадей эндокарда, не наблюдалось увеличение частоты тромбоэмболических событий или проаритмии. После катетерной аблации через три месяца по данным контрольной ЭхоКГ величина ФВ ЛЖ не снизилась ($30 \pm 13\%$ против $29 \pm 11\%$, $p > 0,05$).

На протяжении периода наблюдения 35 ± 16 месяцев у 63% пациентов ЖТА не регистрировались.

Только у 5 пациентов наблюдались множественные ЖТ после аблации, но лишь в раннем послеоперационном периоде. На протяжении до 5 лет наблюдения общая выживаемость составила 78%.

Обсуждение

На сегодняшний день малочисленны данные о причинах рецидивов ЖТ после первично успешной РЧА. Возможные объяснения сводятся к следующему: процесс желудочкового ремоделирования после ИМ является сложным и продолжающимся процессом, приводящим к формированию новых ригентри циклов ЖТ, отсутствующих во время первичной сессии катетерной деструкции. Кроме того, учитывая плохую воспроизводимость нарушений ритма при стимуляции, ЖТА, которые были клинически релевантные и не вызывались во время начальной сессии аблации, становятся манифестными намного позже. К тому же, большинство ригентри циклов после ИМ располагаются субэндокардиально, а катетерные повреждения могут быть ограничены присутствием субэндокардиального фиброза или тромба, а незаконченные повреждения могут привести к рецидивированию той же самой клинической ЖТ после аблации.

Некоторые ЖТ могут циркулировать эпикардиально. Также катетерные повреждения могут носить антиаритмогенный характер, поскольку создаются островки не возбуждающегося миокарда, формирующие барьер для развития новых ЖТ после аблации.

Достаточно важным является выявленный факт различия низковольтных рубцов после ИМ у пациентов с рецидивами ЖТ и без рецидивов. Ведущее потенциальное значение на возникновение клинической аритмии имеют электрофизиологические характеристики миокардиальной ткани: рецидивы связаны с менее плотным и менее гомогенным эндокардиальным рубцом, вследствие чего возникают “быстрые” индуцированные ЖТА.

Установлено, что полная площадь поверхности рубца сопоставима у пациентов с рецидивом ЖТ и без рецидивов. Однако площадь поверхности плотного

рубца (биполярная амплитуда равна или менее 0,5 мВ) и процент плотного рубца относительно общего рубца значительно меньше в группе рецидивов по сравнению с их отсутствием.

Картирование позволило определить неоднородные рубцы, в которых, как правило, было более двух каналов проведения у 29 из 72 (40%) пациентов; у 20 из 27 (74%) пациентов с рецидивами ЖТ, но только у 9 больных без рецидивов (20%) был неоднородный рубец ($p < 0,05$).

Различия были выявлены и при определении длины цикла клинических ЖТ в группах с рецидивами и при их отсутствии (290 ± 62 мс и 330 ± 93 мс, соответственно). Подобное различие было установлено и для продолжительности средней длины цикла ЖТ. Представляется, что в результате трансмурального некроза после ОИМ у пациентов образуется гомогенный рубец, тогда как “прерывистый” рубец возникает в зоне нетрансмурального фиброза со слоями жизнеспособного миокарда даже в основном регионе инфаркта.

Область гомогенного плотного рубца, окруженная электроанатомической пограничной областью, была найдена у большинства пациентов без рецидивов, а полные размеры инфаркта, определенного как области эндограмм до 1,5 мВ, были идентичны в обеих группах.

Важен тот факт, что общая площадь ЭГ 0,5 мВ была значительно меньше, а пограничная область рубца, определенная между 0,5 мВ и 1,5 мВ была значительно больше у пациентов с рецидивами. Это можно трактовать следующим образом: чем больше каналов проведения и меньше путь ригентри, тем большее разнообразие тахикардий возникает с меньшей длительностью цикла.

Кроме того, в группе с рецидивами ЖТА выявлен менее плотный электроанатомический рубец, при котором в области более низкого вольтажа часто включались участки с относительно сохранными биполярными эндограммами. Эти результаты отражают неоднородное распределение жизнеспособного миокарда и фиброза.

В случае полностью гомогенного рубца, фронт деполяризации циркулирует вокруг электрически невозбудимого препятствия с более длинным циклом тахикардии. Более крупные и сливающиеся плотные области рубца будут содержать более длинные медленно проводящие каналы, объясняющие наблюдаемую более длительную длину цикла аритмии. Небольшие области рубца и пограничные области инфаркта могут приводить к более короткой длине пути медленного проведения и как следствие более короткой длине цикла ЖТ.

Таким образом, проведенное исследование выявило существенные различия в электроанатомическом и электрофизиологическом объяснении реци-

дивов ЖТ. Кроме того, среди постинфарктных пациентов изменения в субстрате, реализованные в измененной архитектонике рубцовых полей, определяют количество морфологий ЖТ и ее частоту.

Заключение

Проведенный анализ позволил выделить следующие переменные в качестве предикторов рецидива ЖТ: локализация перенесенного ИМ (передний против нижнего), давность ишемического анамнеза, цикл клинической ЖТ, неоднородность рубца, площади ФрП и ППЭГ, площадь плотного рубца.

Ограничения исследования. Представленные пациенты отличались по времени возникновения ЖТ после ИМ, характеру и сроку реперфузии. Измене-

ния в анатомии субстрата ЖТ в течение долгого времени могут произойти в результате увеличенного напряжения стенки ЛЖ, ишемии, гипертонии или терапевтического лечения ишемической болезни сердца. Эти постепенные изменения после ОИМ не могут быть исключены как потенциальные аритмогенные факторы, влияющие на формирование субстрата и особенности ЖТ. Разноплановая выборка исследования ограничивает идентификацию других возможных факторов, влияющих на возникновение и рецидивирование ЖТА, поскольку в исследование входили как пациенты с ФВ менее 35% и ИКД/СРТ-Д, так и с ФВ ЛЖ > 35%. В исследовании выполнялась только эндокардиальная абляция без систематического эпикардиального подхода, что, несомненно, влияет на эффективность катетерного лечения.

Литература

1. Tilz R, Makimoto H, Lin T, et al. Electrical isolation of a substrate after myocardial infarction: a novel ablation strategy for unmappable ventricular tachycardias—feasibility and clinical outcome. *Europace* 2014; 16: 1040-52. DOI: 10.1093/europace/eut419.
2. Carbucicchio C, Raja Ahmad N, Di Biase L, et al. High-density substrate-guided ventricular tachycardia ablation: role of activation mapping in an attempt to improve procedural effectiveness. *Heart Rhythm* 2013; 10: 1850-58. DOI: 10.1016/j.hrthm.2013.09.059.
3. Arenal A, Pérez-David E, Avila P, et al. Noninvasive identification of epicardial ventricular tachycardia substrate by magnetic resonance-based signal intensity mapping. *Heart Rhythm* 2014; 11: 1456-64. DOI: 10.1016/j.hrthm.2014.04.022.
4. Stevens S, Tung R, Rashid S, et al. Device artifact reduction for magnetic resonance imaging of patients with implantable cardioverter-defibrillators and ventricular tachycardia: late gadolinium enhancement correlation with electroanatomic mapping. *Heart Rhythm* 2014; 11: 289-98. DOI: 10.1016/j.hrthm.2013.10.032.
5. Codreanu A, Odille F, Aliot E, et al. Electroanatomic characterization of post-infarct scars comparison with 3-dimensional myocardial scar reconstruction based on magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 52: 839-842. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.05.038.
6. Tatarskiy RB, Lebedev DS, Lebedeva VK, et al. Urgent catheter ablation of electrical storm in patients with implantable cardioverter-defibrillators. *Russ J Cardiol* 2015; 11:57-62. (In Russ.) Татарский Р.Б., Лебедев Д.С., Лебедева В.К. и др. Экстренная катетерная абляция электрического шторма у больных с имплантированными кардиовертерами-дефибрилляторами. *Российский кардиологический журнал* 2015; 11: 57-62. DOI: 10.15829/1560-4071-2015-11-57-62.
7. Schmidt A, Azevedo C, Cheng A, et al. Infarct tissue heterogeneity by magnetic resonance imaging identifies enhanced cardiac arrhythmia susceptibility in patients with left ventricular dysfunction. *Circulation* 2007; 115: 2006-14. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.653568.
8. Perez-David E, Arenal A, Rubio-Guivernau J, et al. Noninvasive identification of ventricular tachycardia-related conducting channels using contrast-enhanced magnetic resonance imaging in patients with chronic myocardial infarction: comparison of signal intensity scar mapping and endocardial voltage mapping. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: 184-94. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.07.043.

1 декабря 2017 г. стартовал I этап Всероссийского открытого Конкурса профессионалов фармацевтической отрасли

"Платиновая Унция XVIII"

"Платиновая Унция" — это самая престижная премия на фармакологическом рынке страны. Каждый год участники и зрители конкурса с интересом ждут церемонии награждения, на которой сообщат об итогах голосования экспертов и назовут лидеров отрасли в 15 номинациях.

В этом году новая номинация "Рекламная/маркетинговая кампания года", а в "Препарат года" ввели две дополнительные подноминации: "Рецептурный препарат" и "Безрецептурный препарат". И 12 апреля 2018 года организаторы конкурса объявят результаты независимого голосования экспертов.

Узнать более подробную информацию о премии "Платиновая унция", а также подать заявку на участие в конкурсе можно на сайте: www.uncia.ru

Организатор церемонии награждения

ООО "Коммуникационное агентство "Эр Экс Код"

+7 (495) 775-73-65 доб. 35645

+7 (963) 682-02-62

E-mail: info@uncia.ru

123317, Москва, Пресненская наб., 6, стр. 2, Башня "Империя"

ПОЛОВЫЕ РАЗЛИЧИЯ В РЕМОДЕЛИРОВАНИИ ПРЕДСЕРДИЙ И ИХ ИНТРАМУРАЛЬНОЙ ИННЕРВАЦИИ ПРИ СТРУКТУРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ СЕРДЦА

Митрофанова Л. Б., Пацюк А. В., Коновалов П. В., Лебедев Д. С., Михайлов Е. Н.

Цель. Провести сравнительный анализ морфометрии предсердий, гистологического строения миокарда предсердий у мужчин и женщин со структурной патологией сердца.

Материал и методы. Материалом исследования послужили данные истории болезни и результатов вскрытия 41 пациента в возрасте от 43 до 88 лет, из них 23 мужчины и 18 женщины; 28 пациентов страдали ишемической болезнью сердца, 10 пациентов — другими сердечно-сосудистыми заболеваниями, 3 — некардиальной патологией. Проводилась органометрия предсердий в 23 зонах. Парафиновые срезы всех 23 локализаций, а также синусного и атрио-вентрикулярного узлов окрашивались гематоксилином с эозином и по ван Гизону. Проводился морфометрический анализ с определением плотности распределения ганглиев и нервных волокон, относительной площади фиброза и липоматоза, средней относительной площади экспрессии антигенов в ганглиях и нервных волокнах. Был выполнен сравнительный анализ морфометрических и клинических параметров у мужчин и женщин.

Результаты. У мужчин статистически достоверно больше средняя масса сердца, расстояние между нижними легочными венами, толщина стенки левого предсердия между нижними легочными венами, расстояние от устья коронарного синуса до верхней полой вены, высота муфты нижней правой легочной вены ($p < 0,05$). Отмечается так же различие между мужчинами и женщинами в распределении фиброза и жировой ткани в различных отделах предсердий. Максимальная плотность ганглиев у мужчин наблюдается в зоне устья коронарного синуса и между нижними легочными венами, а у женщин — между верхними и нижними легочными венами.

Заключение. Морфометрическое исследование показало, что ремоделирование предсердий при сердечно-сосудистых заболеваниях имеет половые различия, в том числе плотности распределения нервных волокон и ганглиев в различных зонах. Дальнейшее углубленное исследование иннервации

сердца поможет выработать различные подходы к хирургической тактике лечения заболеваний сердца у мужчин и женщин.

Российский кардиологический журнал 2017, 12 (152): 79–83
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-12-79-83>

Ключевые слова: половые различия, фибрилляция предсердий, иннервация сердца, нервные волокна.

ФГБУ Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия.

Митрофанова Л. Б. — д.м.н., зав. НИЛ патоморфологии, Пацюк А. В.* — м.н.с., НИЛ нейромодуляции, Коновалов П. В. — к.м.н., н.с. НИЛ патоморфологии, Лебедев Д. С. — д.м.н., зав. НИО аритмологии, Михайлов Е. Н. — д.м.н., зав. НИЛ нейромодуляции.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): patsouk@yandex.ru

АВУ — атриовентрикулярный узел, ВЛВ — верхние легочные вены, ВЛЛВ — верхняя левая легочная вена, ВПЛВ — верхняя правая легочная вена, ВПВ — верхняя полая вена, МПП — межпредсердная перегородка, КС — коронарный синус, НЛВ — нижние легочные вены, НПВ — нижняя полая вена, СУ — синусный узел, ФП — фибрилляция предсердий, ФВ — фракция выброса.

Рукопись получена 02.09.2017

Рецензия получена 13.09.2017

Принята к публикации 25.09.2017

GENDER DIFFERENCES OF THE ATRIA REMODELLING AND INTRAMURAL INNERVATION IN STRUCTURAL DISEASES OF THE HEART

Mitrofanova L. B., Patsyuk A. V., Konovalov P. V., Lebedev D. S., Mikhaylov E. N.

Aim. To perform the comparative analysis of atria morphometry and histological composition of myocardium in men and women with structural pathology of the heart.

Material and methods. As the materials, case histories were used and autopsy records of 41 patient, age 43 to 88 y.o., 23 males and 18 females; of those 28 had coronary heart disease, 10 — other cardiovascular disorders, 3 — non-cardiac pathology. Organometry was done of the atria in 23 zones. Paraffin slices of all 23 localizations, as of the sinus and atrio-ventricular nodes were colored with hematoxyline and eosine, and by van Hison. Morphometry was done, with assessment of ganglia and nervous fibers localization density, relative square of fibrosis and lipomatosis areas, mean relative square or antigens expression areas in ganglia and nervous fibers. Comparison was done, of morphometric and clinical parameters in men and women.

Results. In men, there was statistically significantly higher mean cardiac mass, distance between inferior pulmonary veins, thickness of the left atrial wall, the cuff height of inferior right pulmonary vein ($p < 0,05$). It was also noted that men and women have difference in the spread of fibrosis and fatty tissue in different atrial

areas. Maximal density of ganglia in men was at the ostium of coronary sinus and between inferior pulmonary veins, and in women — between superior and inferior pulmonary veins.

Conclusion. Morphometry showed that remodelling of the atria in cardiovascular diseases has its gender differences, including the diversity of nervous fibers localization in various zones. Further in-depth study of cardiac innervation might help to elaborate different approaches to surgical tactics of the heart diseases in men and women.

Russ J Cardiol 2017, 12 (152): 79–83

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-12-79-83>

Key words: gender differences, atrial fibrillation, heart innervation, nervous fibers.

Federal Almazov North-West Medical Research Centre of the Ministry of Health, Saint-Petersburg, Russia.

В настоящее время ведется активный поиск половых различий в ремоделировании и иннервации сердца при различных заболеваниях сердечно-сосудистой системы. Существует понятие “гендерной

медицины” [1]. Известно, что половой диморфизм определяется различной экспрессией генов, которые есть у обоих полов [2]. Это, как следствие, может приводить к различиям не только в физиологическом

состоянии, но и в течении заболеваний. Женщины более чувствительны к острому стрессу [3]. Опубликованы данные об изменении активности автономной нервной системы в зависимости от фазы менструального цикла [4]. По данным AFFIRM trial, у женщин наблюдаются более выраженные, чем у мужчин, размеры левого предсердия, что приводит к более высокому риску внезапной сердечной смерти [5]. Известно, что женский пол является фактором риска для развития острого нарушения мозгового кровообращения при фибрилляции предсердий [6]. Сообщают о более выраженных симптомах болезни у женщин и, как следствие, более выраженном снижении качества жизни [7]. Предполагаются половые различия иннервации сердца [8].

Результаты катетерной абляции предсердий у женщин хуже, чем у мужчин, как с пароксизмальной, так и с персистирующей формой фибрилляции предсердий (ФП) [9-11]. У женщин более высокий риск осложнений абляции. К ним относят кровотечение, пульсирующие и инфильтративные гематомы в области пункции магистральных сосудов [12], формирование псевдоаневризм, тампонаду перикарда, инсульт, желудочковые нарушения ритма, хроническую сердечную недостаточность и смерть.

Анализ литературных данных свидетельствует о необходимости клинко-морфологического сопоставления ремоделирования сердца у женщин и мужчин при сердечно-сосудистой патологии в целях разработки различных подходов к консервативной и хирургической тактике ведения пациентов разного пола, в том числе, при лечении ФП.

Цель работы: сравнить морфометрические параметры предсердий и их иннервации у мужчин и женщин, а также сопоставить их с клиническими показателями при сердечно-сосудистых заболеваниях.

Материал и методы

Материалом исследования послужили данные историй болезни (анамнез жизни и заболеваний, ЭКГ, ЭхоКГ) и результатов вскрытия 41 пациентов, умерших в ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова» в возрасте от 43 до 88 лет; 23 мужчины и 18 женщин. Из них 28 пациентов страдали ишемической болезнью сердца (основная группа, 15 мужчин и 13 женщин), 10 пациентов — другими сердечно-сосудистыми заболеваниями, 3 — некардиальной патологией.

Органометрический анализ. Проводилось органометрическое исследование сердца с определением его массы, диаметра устьев легочных вен, высоты мышечных муфт легочных вен, расстояния между верхними, нижними, правыми, левыми легочными венами, толщины стенки левого предсердия между верхними (ВЛВ), нижними легочными венами (НЛВ) и в центральной точке задней стенки левого предсердия, рас-

стояния и толщины стенки между полыми венами, диаметра коронарного синуса (КС) и расстояния от него до верхней (ВПВ) и нижней полой вен (НПВ), а также толщины заднего перешейка межпредсердной перегородки (МПП) (всего 23 морфометрических параметра).

Гистологическое исследование. Полученные препараты были фиксированы в 10% буферизированном растворе формалина. После обезжизивания препаратов в спиртах восходящих концентраций выполнялась заливка их парафином. Выполнялись серийные срезы с использованием ротационного микротомы Leica RM 2125RT. Парафиновые срезы толщиной 2-3 мкм всех перечисленных локализаций, а также синусного (СУ) и атриовентрикулярного узлов (АВУ) окрашивались гематоксилином с эозином и по ван Гизону. Готовые гистологические препараты изучались с помощью обычной световой и поляризационной микроскопии с использованием микроскопа Leica DM 4000.

Гистологические препараты подверглись морфометрическому анализу с определением плотности распределения (количество структур на площадь препарата) ганглиев и нервных волокон, относительной площади фиброза и липоматоза (отношение площади фиброза и липоматоза к площади препарата в процентах) в 23 вышеуказанных зонах предсердий, в СУ и АВУ с использованием анализатора изображения LeicaScore.

В дальнейшем проводился сравнительный анализ морфометрических и клинических параметров у мужчин и женщин.

Статистический анализ. Все непрерывные переменные были выражены как среднее \pm стандартное отклонение и сравнивались с помощью Т-теста в случае, если распределение соответствовало нормальному. Для сравнения непараметрических показателей использовался коэффициент корреляции Спирмена. Анализ проводился с использованием программного обеспечения IBM SPSS 13.0 и 20.0.

Результаты

По результатам проведенного исследования в общей выборке пациентов существенных различий по сопутствующей патологии и возрасту между мужчинами и женщинами не было выявлено (средний возраст мужчин составил 63 ± 15 лет, женщин 66 ± 13 ; $p=0,4$). Однако, по данным ЭКГ у женщин были статистически достоверно короче сегмент PQ и QRS. В данной выборке также можно отметить, что у женщин больше фракция выброса ($53,61\% \pm 2,91$ против $34,21\% \pm 2,99$) (табл. 1).

Анализ органометрических показателей. При анализе органометрических показателей было выявлено, что у мужчин статистически достоверно больше средняя масса сердца, расстояние между НЛВ, толщина

Таблица 1

Клинические характеристики пациентов

Характеристика	Мужчины (23)	Женщины (18)
Возраст, лет	63±15	66±13
Ишемическая болезнь сердца, количество	15	13
Острый инфаркт миокарда, количество	14	9
Соединительнотканная дисплазия, количество	2	1
Ревматическая болезнь сердца, количество	1	2
Дилатационная кардиомиопатия, количество	2	0
Миокардит/эндокардит, количество	2	0
Фибрилляция предсердий, количество	7	8
Другая патология, количество	1	4
ФВ, %	34,21±2,99*	53,61±2,91*
PQ, мс	197,6±12,3*	153,5±6,9*
QRS, мс	111±6,2*	95,83333±6,8*
QT, мс	391,6667±26,06	398±16,03

Примечание: * — статистически достоверное различие параметров у мужчин и женщин ($p < 0,05$).

Таблица 2

Органометрические показатели предсердий у мужчин и женщин

Зоны измерений	Мужчины (23)	Женщины (18)	p
Масса сердца, гр	600,0±24,3	472,8±23,7	p>0,05
Высота мышечной муфты верхней левой легочной вены, см	0,695±0,09	0,47±0,11	p>0,05
Диаметр устья верхней правой легочной вены, см	1,43±0,09	1,375±0,12	p>0,05
Высота мышечной муфты верхней правой легочной вены, см	0,4±0,11	0,283±0,06	p>0,05
Диаметр устья нижней левой легочной вены, см	1,25±0,097	1,1±0,07	p>0,05
Высота мышечной муфты нижней левой легочной вены, см	0,510±0,11	0,34±0,04	p>0,05
Диаметр устья нижней правой легочной вены, см	1,31±0,13	1,427±0,1	p>0,05
Высота мышечной муфты нижней правой легочной вены, см	0,47±0,063	0,35±0,06	p>0,05
Расстояние между устьями ВЛВ, см	5,08±0,42	3,9±0,3	p>0,05
Расстояние между устьями НЛВ, см	4,52±0,34	3,6±0,2	P<0,05
Расстояние между устьями ВЛВ и НЛВ, см	2,65±0,22	2,13±0,12	p>0,05
Расстояние между устьями правых легочных вен, см	2,37±0,34	1,75±0,15	p>0,05
Расстояние между устьями левых легочных вен, см	1,9±0,35	1,1±0,15	>0,05
Толщина стенки между устьями ВЛВ, см	0,22±0,04	0,15±0,01	p>0,05
Толщина стенки между устьями НЛВ, см	0,17±0,02	0,12±0,01	P<0,05
Толщина стенки между устьями ВЛВ и НЛВ, см	0,18±0,01	0,14±0,01	p>0,05
Расстояние между ВПВ и НПВ, см	6,21±0,25	6,05±0,35	p>0,05
Толщина стенки правого предсердия между ВПВ и НПВ, см	0,113±0,01	0,1±0,01	P>0,05
Диаметр устья КС, см	1,16±0,08	1,1±0,06	P>0,05
Расстояние между КС и ВПВ, см	6,86±0,21	6,0±0,03	P<0,05
Расстояние между КС и НПВ, см	2,7±0,265	2,84±0,25	P>0,05
Толщина заднего перешейка МПП, см	0,53±0,05	0,42±0,03	P>0,05

стенки левого предсердия между НЛВ, расстояние от устья КС до ВПВ, высота мышечной муфты нижней правой легочной вены (табл. 2).

При анализе морфометрических показателей пациентов с ФП, было выявлено, что в данной группе расстояние от устья КС до ВПВ достоверно больше, чем в группе пациентов без нее ($p < 0,05$). У них была выявлена достоверная отрицательная корреляция между фракцией выброса (ФВ) и высо-

той мышечной муфты нижней левой легочной вены ($r = -0,4$, $p < 0,05$).

В общей выборке была определена корреляционная связь между массой сердца и высотой мышечной муфты нижней левой легочной вены, расстоянием между ВЛВ, расстоянием между НЛВ и ВЛВ, а также расстоянием от устья КС до ВПВ ($r > 0,6$, $p < 0,05$).

Анализ гистологических данных. При анализе гистологических данных было выявлено, что у муж-

Таблица 3

Относительная плотность фиброза и липоматоза в различных зонах предсердий у мужчин и женщин

Фиброз/липоматоз/зоны измерений	Мужчины	Женщины	p
Фиброз между устьями ВЛВ, %	12,07±1,16	13,2±1,77	p>0,05
Липоматоз между устьями ВЛВ, %	3,3±1,47	4,43±1,37	P<0,05
Фиброз между устьями НЛВ, %	11,5±1,10	11,6±1,66	p>0,05
Липоматоз между устьями НЛВ, %	2,07±1,18	0,67±0,32	p>0,05
Фиброз между устьями ВЛВ и НЛВ, %	11,9±1,42	11,52±1,31	p>0,05
Липоматоз между устьями ВЛВ и НЛВ, %	1,85±0,79	1,74±0,55	p>0,05
Фиброз между устьями ВПВ и НПВ, %	23,63±2,90	19,17±3,04	P<0,05
Липоматоз между устьями ВПВ и НПВ, %	15,915±2,35	17,19±3,19	p>0,05
Фиброз в зоне устья КС, %	14,65±1,69	13,76±1,35	p>0,05
Липоматоз в зоне устья КС, %	7,16±1,83	6,50±2,62	P<0,05
Фиброз в заднем перешейке МПП, %	10,8±1,19	11,30±1,10	p>0,05
Липоматоз в заднем перешейке МПП, %	8,4±2,55	6,67±1,53	p>0,05

Таблица 4

Сравнительная характеристика распределения нервных волокон и ганглиев

Зона измерений	Мужчины	Женщины	p
ВЛЛВ (ганглии)	0,001±0,005	0,0077±0,003	p>0,05
ВЛЛВ (Н/вол)	0,31±0,047	0,283±0,03	p>0,05
ВПЛВ (ганглии)	0,004±0,002	0,0066±0,003	p>0,05
ВПЛВ (Н/вол)	0,236±0,03	0,26±0,04	p>0,05
НЛЛВ (ганглии)	0,010±0,004	0,007±0,003	p>0,05
НЛЛВ (Н/вол)	0,461±0,68	0,429±0,09	p>0,05
НПЛВ (ганглии)	0,012±0,006	0,003±0,001	p>0,05
НПЛВ (Н/вол)	0,252±0,03	0,323±0,04	p>0,05
ВЛВ стенка (ганглии)	0,0123±0,003	0,014±0,005	p>0,05
ВЛВ стенка (Н/вол)	0,3625±0,04	0,474±0,07	p>0,05
НЛВ стенка (ганглии)	0,0144±0,009	0,02±0,005	P<0,05
НЛВ стенка (Н/вол)	0,422±0,11	0,6±0,09	p>0,05
ВЛВ и НЛВ (ганглии)	0,0091±0,003	0,01±0,004	p>0,05
ВЛВ и НЛВ (Н/вол)	0,363±0,044	0,41±0,055	p>0,05
ВПВ и НПВ (ганглии)	0,038±0,006	0,040±0,005	p>0,05
ВПВ и НПВ (Н/вол)	0,37±0,04	0,607±0,07	P<0,05
КС (ганглии)	0,051±0,008	0,045±0,008	p>0,05
КС (Н/вол)	0,39±0,049	0,55±0,07	P<0,05
МПП (ганглии)	0,016±0,001	0,016±0,003	p>0,05
МПП (Н/вол)	0,31±0,02	0,438±0,057	p>0,05
СУ (ганглии)	0,01±0,002	0,01±0,004	p>0,05
СУ (Н/вол)	0,26±0,03	0,267±0,044	p>0,05
АВУ (ганглии)	0,01±0,008	0	p>0,05
АВУ (Н/вол)	0,05±0,012	0,04±0,01	p>0,05

чин относительная плотность фиброза больше между полыми венами, а жировой ткани — в устье КС. У женщин относительная плотность жировой клетчатки больше между ВЛВ (табл. 3).

Максимальная плотность ганглиев у мужчин наблюдалась в зоне устья КС и между НЛВ (p<0,05), а у женщин — между ВЛВ и НЛВ, в то время как достоверных различий между мужчинами и женщинами по максимальной плотности распределения нервных волокон не было. Минимальная плотность ганглиев у обоих полов была выявлена в зоне АВУ (p<0,05 при сравнении с другими зонами). Минимальная плотность нервных волокон у мужчин наблюдалась в той же зоне, а у женщин — в зоне СУ (p<0,05 при сравнении

с другими зонами) (табл. 4). У женщин была выявлена отрицательная корреляция между плотностью нервных волокон и липоматозом: r=-0,5, p<0,05. Соотношение фиброзной ткани к жировой у мужчин составляло 1:2,5, а у женщин — 1:4,6.

В группе пациентов с ФП относительная плотность фиброза была достоверно выше между НЛВ, чем у пациентов без ФП (14,6±1,8 мм² против 9,8±0,9 мм², соответственно, p<0,05). При этом, плотность нервных волокон и ганглиев во всех 23 исследованных зонах не отличалась от таковой у пациентов без ФП.

В общей выборке была выявлена положительная корреляционная связь между ФВ и плотностью нервных волокон в устье КС и верхней правой легочной

вены (ВПЛВ) ($r > 0,5$, $p < 0,05$), а также отрицательная корреляционная связь между массой сердца и плотностью нервных волокон в зоне между ВЛВ ($r = -0,03$, $p < 0,05$) и относительной плотностью жировой клетчатки между ВЛВ ($r = -0,034$, $p < 0,05$). Между плотностью ганглиев и нервных волокон отмечалась положительная корреляционная связь ($r = 0,53$, $p < 0,05$). Не было выявлено связи плотности нервных волокон и ганглиев с возрастом, фиброзом, липоматозом.

Обсуждение

В данной работе впервые проводилось сравнение морфометрических параметров ремоделирования предсердий и их иннервации у мужчин и женщин при сердечно-сосудистой патологии.

Обнаружены половые различия морфологических показателей при заболеваниях сердца: у мужчин статистически достоверно больше средняя масса сердца, расстояние между НЛВ, толщина стенки левого предсердия между НЛВ, расстояние от устья КС до ВПВ, высота муфты нижней правой легочной вены. Различия в морфометрических показателях между мужчинами и женщинами могут определяться исходно различным фенотипом, который развивается под влиянием различного гормонального фона [2]. Полученные в этом исследовании данные, возможно, противоречат ранее опубликованной информации. Так, по данным Affirm Trial при ФП именно женский пол ассоциирован с увеличением размеров левого предсердия [5].

У мужчин относительная плотность фиброза больше между полыми венами, а жировой ткани — в зоне устья КС. Максимальная плотность ганглиев у мужчин наблюдалась в зоне устья КС и между НЛВ, а у женщин — между ВЛВ и НЛВ. Соотношение фиброзной ткани к жировой в зоне КС у мужчин составляло 1:2,5, а у женщин 1:4,6. В то же время,

известно, что женщины с длительно персистирующей ФП более склонны к фиброзу ремоделированию миокарда левого предсердия, чем мужчины, что, в свою очередь, может приводить к снижению эффективности катетерной абляции у женщин [13].

В нашем исследовании впервые было выявлено, что максимальная иннервация наблюдается не в специализированных структурах проводящей системы сердца, а в зоне КС и между устьями легочных вен, что противоречит ранее опубликованным данным [14]. Тем не менее, эти авторы отмечают снижение плотности нервных волокон, экспрессирующих ацетилхолинэстеразу в направлении от СУ к АВУ.

При сравнении клинических параметров пациентов было выявлено, что у женщин статистически достоверно короче сегмент PQ и QRS. Эти данные соответствуют работам иностранных авторов [12]. Однако, выявить связь подобных различий с морфологическим строением миокарда предсердий не удалось.

Ограничения исследования. Ограничением исследования является высокая трудоемкость выполнения гистологического исследования за счет большого числа срезов при относительно небольшой выборке пациентов. В силу этого, не удалось набрать большее число пациентов для более подробного определения половых различий при конкретной кардиальной нозологии.

Заключение

Морфометрическое исследование показало, что ремоделирование предсердий при сердечно-сосудистых заболеваниях имеет половые различия, в том числе, в плотности распределения нервных волокон и ганглиев в различных зонах. Дальнейшее углубленное исследование иннервации сердца поможет выработать различные подходы к хирургической тактике лечения заболеваний сердца у мужчин и женщин.

Литература

- Regitz-Zagrosek V. Gender and cardiovascular diseases: Why we need gender medicine. *Internist (Berl)*. 2017 Mar 13. DOI: 10.1007/s00108-017-0214-3.
- Moran G, Petrokovski S. The landscape of sex-differential transcriptome and its consequent selection in human adults. *BMC Biol*. 2017; 15: 7. DOI: 10.1186/s12915-017-0352-z.
- Modena MG, Pettorelli D, Lauria G, et al. Gender Differences in Post-Traumatic Stress. *Biores Open Access*. 2017 Feb 1; 6 (1): 7-14. DOI: 10.1089/biores.2017.0004.
- Huang SC, Wong AM, Ho CW, et al. Comparison of cardiac autonomic nervous system disturbed by sleep deprivation in sex and menstrual phase. *Chin J Physiol*. 2015 Apr 30; 58 (2): 114-23. DOI: 10.4077/CJP.2015.BAD287.
- Proietti M, Raparelli V, Basili. Relation of female sex to left atrial diameter and cardiovascular death in atrial fibrillation: The AFFIRM Trial. *Int J Cardiol*. 2016 Mar 15; 207: 258-63. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.01.169.
- Chapa DW, Akintade B, Thomas SA, Friedmann E. Gender differences in stroke, mortality, and hospitalization among patients with atrial fibrillation: A systematic review. *Heart Lung*. 2015 May-Jun; 44 (3): 189-98. DOI: 10.1016/j.hrtng.2015.01.008.
- Patsyuk AV, Abramov ML, Lebedev DS, Mikhaylov EN. Gender aspects in catheter ablation of atrial fibrillation: a prospective study of efficacy, safety of the procedure and quality of life of the patients. *Translational Medicine*. 2016; 3 (3): 34-41. (In Russ.) Пацюк А.В., Абрамов М.Л., Лебедев Д.С., Михайлов Е.Н. Гендерные особенности интервенционного лечения фибрилляции предсердий: проспективное исследование эффективности, безопасности вмешательства и качества жизни пациентов. *Трансляционная медицина*. 2016; 3(3): 34-41. DOI: 10.18705/2311-4495-2016-3-3-34-41.
- Jones PP, Snitker S, Skinner JS. Gender differences in muscle sympathetic nerve activity: Effect of body fat distribution. *Am J Physiol* 1996; 270: E363-E366.
- Michelena HI, Powell BD, Brady PA. Gender in atrial fibrillation: Ten years later. *Gen Med*. 2010; 7 (3): 206-17. DOI: 10.1016/j.genm.2010.06.001.
- Brembilla-Perrot B, Huttin O, Manenti V. Sex-related differences in peri- and post-ablation clinical data for patients with atrial flutter. *Intern J. of Cardiol*. 2013; 168: 1951-54. DOI: 10.1016/j.ijcard.2012.12.088.
- Santangeli P, Di Biase L, Pelargonio G, Natale A. Outcome of Invasive Electrophysiological Procedures and Gender: Are Males and Females the Same? *J of Cardiovasc Electrophysiology*. 2011; 22 (5): 605-612. DOI: 10.1111/j.1540-8167.2010.01920.x.
- Mikhaylov EN, Lebedev DS, Pokushalov EA, et al. Outcomes of cryoballoon in high- and low-volume atrial fibrillation ablation centres: a Russian pilot survey. *BioMed Research International*. 2015. T. 2015. DOI: 10.1155/2015/591603.
- Li Z, Wang Z, Yin Z, Zhang Y, et al. Gender differences in fibrosis remodeling in patients with long-standing persistent atrial fibrillation. *Oncotarget*. 2017 Mar 17. DOI: 10.18632/oncotarget.16342.
- Chow LTC, Chow SSM, Anderson RH. Autonomic Innervation of the Human Cardiac Conduction System: Changes from Infancy to Senility — an Immunohistochemical and Histochemical Analysis. *Anatomical Record* 2001; 264: 169-82.

СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ: МЕСТО АЗИЛСАРТАНА МЕДОКСОМИЛА

Скибицкий В. В., Фендрикова А. В.

Современные подходы к антигипертензивной терапии подразумевают использование комбинации препаратов, обеспечивающих значимое позитивное влияние на показатели артериального давления (АД) в дневные и ночные часы, оптимизацию суточного профиля АД, достижение целевого уровня АД у большинства пациентов. Кроме того, немаловажно обеспечение органопroteкции, в частности, вазопroteкции. Всем этим критерием отвечает азилсартан медоксомил и его фиксированная комбинация с хлорталидоном. Комбинация азилсартан/хлорталидон обладает выраженным антигипертензивным эффектом, в том числе у пациентов с метаболическими нарушениями, способствует оптимизации АД в ночные часы, уменьшению сосудистой жесткости. Совокупность позитивных качеств данной комбинации позволяет широко использовать ее в реальной клинической практике для повышения эффективности лечения пациентов с артериальной гипертензией.

Российский кардиологический журнал 2017, 12 (152): 84–89

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-12-84-89>

Ключевые слова: целевые уровни, антигипертензивная терапия, азилсартан медоксомил.

ФГБОУ ВО Кубанский государственный медицинский университет Минздрава России, Краснодар, Россия.

Скибицкий В. В. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии, Фендрикова А. В. — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
alexandra2310@rambler.ru

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ЦАД — центральное аортальное давление.

Рукопись получена 21.11.2017

Рецензия получена 22.11.2017

Принята к публикации 27.11.2017

MODERN OPPORTUNITIES FOR ANTIHYPERTENSION THERAPY: THE PLACE OF AZILSARTAN MEDOXOMIL

Skibitsky V. V., Fendrikova A. V.

Modern approaches to antihypertension therapy suppose the usage of combination drugs, making significant positive influence on the values of systemic blood pressure (BP) in daily and nocturnal periods, optimization of 24-hour BP profile, achieved target BP in most of patients. Also, it is important to fulfill organ protection and vessel protection. To all these criteria does respond azilsartan medoxomil and its combination with chlorthalidone. The combination azilsartan/chlorthalidone shows serious antihypertension properties, including the patients with metabolic disorders, facilitates optimization of BP at night, decrease of vascular stiffness. Collection of positive properties of the combination makes it to apply broadly in real clinical practice to increase efficacy of hypertension patient's management.

Russ J Cardiol 2017, 12 (152): 84–89

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-12-84-89>

Key words: target levels, antihypertension therapy, azilsartan medoxomil.

Kubansky State Medical University of the Ministry of Health, Krasnodar, Russia.

Несмотря на значительные успехи в лечении артериальной гипертензии (АГ), в последние десятилетия проблема эффективного контроля артериального давления (АД) остается актуальной и продолжает активно обсуждаться медицинским сообществом. В настоящее время в арсенале врача имеется достаточное количество средств для терапии АГ. Вместе с тем, эпидемиологические исследования, проводимые в различных странах, свидетельствуют о высокой распространенности неконтролируемой АГ. Так, согласно результатам одного из крупнейших национальных эпидемиологических исследований ЭССЕ-РФ, в России целевого уровня АД достигает около половины мужчин и женщин, получающих антигипертензивную терапию [1]. В Европейском исследовании EUROASPIRE IV среди пациентов с АГ и ише-

мической болезнью сердца, несмотря на проводимое лечение, у 42,7% регистрировались значения АД $\geq 140/90$ мм рт.ст. [2].

В последнее время активно дискутируется вопрос о целевых значениях АД и целесообразности их более строгого обозначения. Основанием для подобных дискуссий послужили результаты исследования SPRINT, в котором были продемонстрированы преимущества снижения систолического АД в среднем до уровня 121,4 мм рт.ст. у пациентов высокого риска без сахарного диабета и мозгового инсульта в анамнезе [3]. Подобный достаточно жесткий контроль АД сопровождался достоверным снижением риска общей летальности на 27%, первичной конечной точки (частота развития инфаркта миокарда, острого коронарного синдрома, инсульта, сердечной недостаточ-

ности, смерти от сердечно-сосудистых осложнений) на 25%. Несмотря на то, что в группе пациентов с интенсивным контролем АД по сравнению со стандартным режимом терапии чаще регистрировались случаи гипотонии и повреждения почек, результаты SPRINT нельзя недооценивать и сбрасывать со счета. Более того, к настоящему моменту накапливается все больше данных о необходимости дифференцированного подхода к определению целевого уровня АД с учетом сердечно-сосудистого риска, наличия коморбидной патологии, возрастной категории пациентов. Так, данные одного из последних метаанализов, включившем 18 исследований с участием 15924 больных с хронической болезнью почек 3-5 стадий, свидетельствуют, что интенсивное снижение АД определяет улучшение прогноза даже в такой сложной клинической ситуации [4]. Согласно результатам проспективного исследования Health ABC study, длительное (в течение 10 лет) поддержание уровня систолического АД на уровне 120 мм рт.ст. и ниже у пожилых (старше 70 лет) больных АГ обеспечивало сохранение у них когнитивных функций в отличие от группы менее интенсивного контроля АД [5].

Таким образом, можно предполагать, что у достаточно большой когорты больных с АГ может быть целесообразным достижение значений АД не просто менее 140/90 мм рт.ст., но и, возможно, менее 120/130 мм рт.ст. (систолического АД) в зависимости от конкретной клинической ситуации.

Вместе с тем, существует мнение, что улучшение прогноза у пациентов с АГ определяется собственно эффективной терапией, обеспечивающей снижение АД до целевого уровня, а не только тем, какой именно из современных классов антигипертензивных препаратов используется [6].

В настоящее время, согласно современным рекомендациям, при выборе варианта антигипертензивной терапии в реальной клинической практике учитывается тяжесть течения АГ, риск сердечно-сосудистых осложнений и наличие сопутствующих заболеваний. Если принимать во внимание, что немаловажный вклад в поддержание длительного времени целевых значений АД вносит приверженность пациентов лечению, во многом зависящая от наличия или отсутствия побочных эффектов препаратов, становится очевидной необходимость использования лекарственных средств с “мощным” антигипертензивным действием и оптимальным профилем безопасности. Безусловно, способность обеспечивать регресс поражения органов-мишеней и улучшение прогноза остается одним из ключевых требований к современным антигипертензивным препаратам.

Потому определенный интерес представляет появившийся относительно недавно в России новый представитель класса блокаторов рецепторов ангиотензина II азилсартана медоксомил. Учитывая то, что

в распоряжении клиницистов имеется достаточно большое количество оригинальных и генерических сартанов, возникает вопрос: каковы отличительные черты азилсартана медоксомила в сравнении с другими представителями данного класса?

Следует отметить, что в настоящее время азилсартана медоксомил может быть отнесен к одному из самых эффективных сартанов. Так, в исследовании *in vitro* азилсартан прочно связывался с рецепторами ангиотензина II и медленно диссоциировал из этой связи, причем данные эффекты были более выражены в сравнении с олмесартаном, валсартаном, ирбесартаном и телмисартаном [7]. Более того, в данном исследовании была показана наибольшая необратимость данного взаимодействия азилсартана с АТ1 рецептором и способность к обратному агонизму, т.е. возможности блокировать неактивные АТ1 рецепторы. Именно благодаря этим свойствам азилсартан способен удерживать связь с АТ1 рецептором, несмотря на возрастающую концентрацию АП II в ситуациях, сопровождающихся подъемом АД. Высокая аффинность к АТ1 рецепторам, необратимость взаимодействия и обратный агонизм, скорее всего, ответственны за быстрый и стабильный эффект препарата и значительный потенциал в антигипертензивном действии [8, 9]. По-видимому, именно этими эффектами могут быть обусловлены органопротекторные и антифибротические свойства препарата [10].

В многоцентровом рандомизированном двойном-слепом исследовании, включившем 1285 пациентов с АГ 1-2 степени, применение азилсартана медоксомила в суточной дозе 40 мг обеспечивало более выраженное снижение клинического систолического и диастолического АД в сравнении с 40 мг олмесартана или 320 мг валсартана. По результатам суточного мониторирования АД, азилсартан в дозе 80 мг/сут. также превосходил олмесартан и валсартан в максимальных дозах (рис. 1) [11].

Кроме того, в сравнительном двойном слепом рандомизированном исследовании было продемонстрировано достоверно более существенное снижение АД как по уровням клинического, так и суточного АД на фоне применения обеих доз азилсартана по сравнению с одним из “эталонных” ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента рамиприлом в дозе 10 мг/сут. [12].

Важным представляется и показанная в клинических исследованиях эффективность азилсартана медоксомила у “проблемных” с практической точки зрения категорий пациентов, в частности, при нарушениях углеводного обмена (метаболический синдром, ожирение, сахарный диабет), недостаточном снижении АД в ночные часы (суточный профиль non-dipper). Объединенный анализ трех рандомизированных исследований, включивший 3821 больного

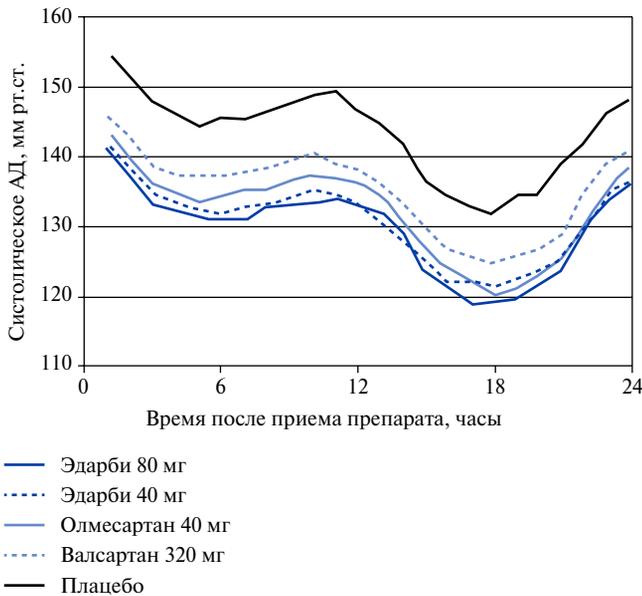


Рис. 1. Динамика систолического АД по данным суточного мониторирования АД на фоне терапии азилсартана медоксомилом 40-80 мг/сут., олмесартаном 40 мг/сут. валсартаном 320 мг/сут.

с АГ, в том числе, с предиабетом и сахарным диабетом 2 типа, показал, что лечение азилсартаном в суточной дозе 80 мг сопровождалось достоверно более выраженным позитивным влиянием на показатели систолического АД по сравнению с олмесартаном и валсартаном (рис. 2, 3) [13]. Кроме того, на фоне терапии азилсартаном регистрировалось достоверное уменьшение уровней инсулина и глюкозы плазмы натощак, что отчасти подтвердило полученные ранее в эксперименте данные о способности азилсартана повышать чувствительность тканей к инсулину [13, 14].

Негативное влияние ночной гипертонии на частоту развития сердечно-сосудистых осложнений и прогноз у пациентов с АГ хорошо известно. Возможность антигипертензивного препарата оптимизировать соотношение ночного АД к дневному, то есть способствовать формированию физиологического суточного профиля — одно из ключевых требований, предъявляемых к современной антигипертензивной терапии. В одном из клинических исследований была продемонстрирована способность азилсартана медоксомила статистически значимо снижать уровень систолического АД у больных АГ 1-2 степени с профилем “non-dipper”, причем преимущественно в ночные часы: днем значение систолического АД уменьшалось в среднем на 9,9 мм рт.ст., тогда как ночью — на 20,2 мм рт.ст. ($p < 0,01$ по сравнению с исходным) [15].

Нельзя не отметить, что в настоящее время одним из критериев эффективного лечения АГ является не только контроль АД в плечевой артерии, но и снижение центрального аортального давления (САД), что предполагает влияние на один из значимых про-

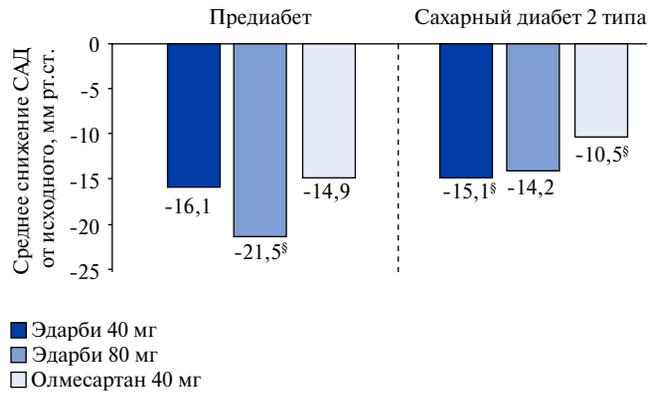


Рис. 2. Изменение клинического систолического АД на фоне терапии азилсартана медоксомилом 40-80 мг/сут., олмесартаном 40 мг/сут. у пациентов с предиабетом и сахарным диабетом 2 типа.

Примечание: [§] — $p < 0,05$ — достоверность различий по сравнению с олмесартаном.

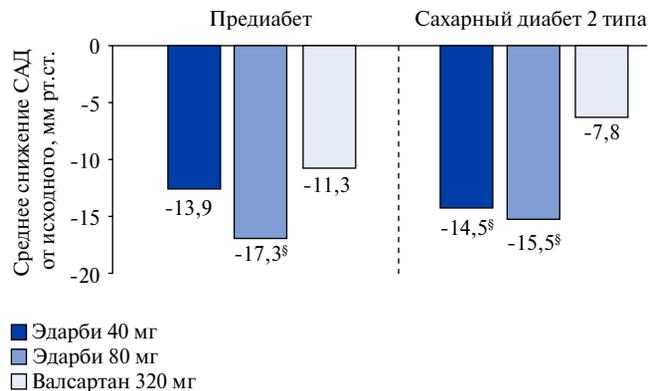


Рис. 3. Изменение клинического систолического АД на фоне терапии азилсартана медоксомилом 40-80 мг/сут., валсартаном 320 мг/сут. у пациентов с предиабетом и сахарным диабетом 2 типа.

Примечание: [§] — $p < 0,05$ — достоверность различий по сравнению с валсартаном.

гностических механизмов — сосудистую жесткость. В нашем клиническом рандомизированном исследовании с участием 60 пациентов с АГ 1-2 степени применение азилсартана медоксомила в течение 3 месяцев в комбинации с диуретиком сопровождалось не только улучшением основных показателей суточного мониторирования АД, оптимизацией суточного профиля АД, но и достоверным уменьшением систолического, диастолического и среднего АД в аорте, индекса аугментации, а также скорости распространения пульсовой волны [16]. Кроме того, нами оценивались возможности хронотерапевтического подхода у данной категории пациентов. Назначение азилсартана непосредственно перед сном обеспечивало статистически более значимое уменьшение таких прогностически важных показателей, как индекс времени гипертонии в дневные и ночные часы, систолическое и диастолическое АД ночью, вариабельность АД в ночные часы, время и скорость



НОВОЕ РЕШЕНИЕ
ДЛЯ КОНТРОЛЯ АД

**РАННЕЕ
НАЧАЛО ДЕЙСТВИЯ**
ЗНАЧИМЫЙ ЭФФЕКТ
УЖЕ НА 2-й НЕДЕЛЕ ТЕРАПИИ¹⁻⁴

**ПРЕВОСХОДИТ
ДРУГИЕ САРТАНЫ***
В СНИЖЕНИИ АД¹⁻⁴

**СТАБИЛЬНЫЙ
КОНТРОЛЬ АД**
В ТЕЧЕНИЕ
24 ЧАСОВ¹⁻⁴



УВЕРЕННОЕ ПРЕВОСХОДСТВО**

*Валсартан, олмесартан.

**Статистически значимое превосходство в снижении клинического систолического АД vs. валсартан 320 мг и олмесартан 40 мг^{3,4}.

Информация для специалистов здравоохранения

1. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Эдарби®, таблетки 20 мг, 40 мг, 80 мг. Рег. уд. ЛП-002359 от 03.02.2014.

2. Bakris G., et al. J Clin Hypertens (Greenwich). 2011; 13(2): 81–8.

3. Sica D., et al. J Clin Hypertension (Greenwich). 2011; 13: 467–472.

4. White W., et al. Hypertension. 2011; 57(3): 413–20.

СОКРАЩЕННАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

Торговое название: Эдарби®. **Международное непатентованное название (МНН):** азилсартана медоксомил. **Лекарственная форма и дозировка:** таблетки 20 мг, 40 мг и 80 мг. **Показания к применению:** эссенциальная гипертензия. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к активному веществу и другим компонентам препарата; беременность; одновременный приём препаратов, содержащих алискирен, у пациентов с сахарным диабетом или нарушениями функции почек (скорость клубочковой фильтрации < 60 мл/мин/1,73 м²); возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены); тяжёлые нарушения функции печени (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) (отсутствует опыт применения). **Способ применения и дозы:** Эдарби® принимают внутрь один раз в сутки. Рекомендованная начальная доза – 40 мг 1 раз в сутки. При необходимости дополнительного снижения АД дозу препарата можно увеличить до максимальной – 80 мг 1 раз в сутки. В случае неадекватного контроля АД в монотерапии препаратом Эдарби® возможно его одновременное применение с другими гипотензивными средствами. Эдарби® следует принимать ежедневно, без перерыва. В случае пропуска приёма очередной дозы пациенту следует принять следующую дозу в обычное время. Не следует принимать двойную дозу препарата Эдарби®. В случае прекращения лечения пациент должен сообщить об этом врачу. **Побочное действие:** головокружение, диарея, повышение активности креатинфосфокиназы, выраженное снижение АД, тошнота, сыпь, зуд, мышечные спазмы, повышение концентрации креатинина, гиперурикемия, повышенная утомляемость, периферические отёки. **Полный перечень побочных эффектов содержится в инструкции по медицинскому применению. С осторожностью:** тяжёлая хроническая сердечная недостаточность (IV функциональный класс по классификации NYHA); почечная недостаточность тяжёлой степени (клиренс креатинина < 30 мл/мин); двусторонний стеноз почечных артерий и стеноз артерии единственной функционирующей почки; ишемическая кардиомиопатия; ишемические цереброваскулярные заболевания; состояние после трансплантации почки; состояния, сопровождающиеся снижением объёма циркулирующей крови (в том числе рвота, диарея), а также у пациентов, соблюдающих диету с ограничением поваренной соли; при одновременном применении с большими дозами диуретиков; первичный гиперальдостеронизм; гиперкалиемия; стеноз аортального и митрального клапанов; гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия; возраст старше 75 лет.

Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.

№ RU/EUA/0317/0007.



Таблица 1

Сравнительная характеристика гидрохлортиазида, хлорталидона и индапамида

Критерий	Гидрохлортиазид	Хлорталидон	Индапамид
Период полувыведения, час	3-10	24-55	6-15
Длительность действия, час	12-18	24-72	24-36
Антигипертензивный эффект	Слабый	Выраженный	Промежуточный
Плейотропный эффект	Нет	Да	Да

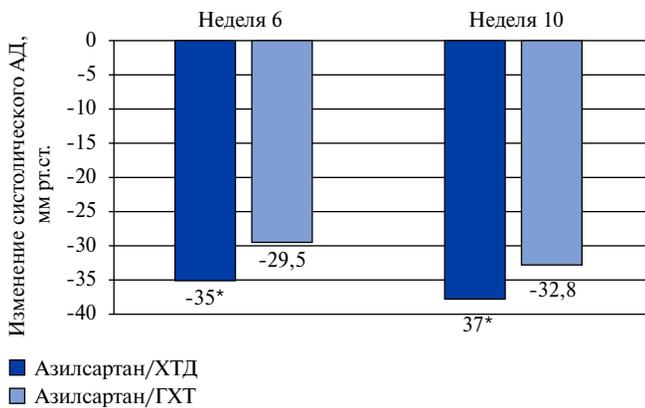


Рис. 4. Изменение клинического систолического АД на фоне терапии комбинациями азилсартана медоксомила/хлорталидоном и азилсартана медоксомила/гидрохлортиазида у пациентов с АГ 2 степени.

Примечание: * — $p < 0,001$ — достоверность различий между группами.

Сокращения: ХТД — хлорталидон, ГХТ — гидрохлортиазид.

утреннего подъема АД. Вместе с тем, позитивное влияние на показатели ЦАД оказалось сопоставимым при назначении азилсартана как в утренние, так и вечерние часы.

Таким образом, доказан значимый антигипертензивный эффект, в том числе при наличии патологических вариантов суточного профиля АД, у пациентов с АГ и коморбидной патологией, как и позитивное влияние на сосудистую жесткость и ЦАД, что определяет целесообразность широкого применения азилсартана медоксомила в клинической практике.

Еще одним преимуществом азилсартана является возможность его использования в форме фиксированной комбинации с одним из самых мощных и изученных диуретиков — хлорталидоном. При сравнении фармакологических особенностей активно используемых в России гидрохлортиазида, индапамида и хлорталидона становятся очевидными преимущества последнего: значительный период полувыведения и, как результат — длительность действия до 72 часов, выраженный антигипертензивный эффект и наличие плейотропного эффекта (ренопротективного, вазопротективного, антиагрегантного) (табл. 1) [17]. Кроме того, анализ 9 крупных рандомизированных исследований (3 из них с гидрохлортиазидом, 6 — с хлорталидоном) свидетельствует о преи-

муществе хлорталидона перед гидрохлортиазидом в отношении предупреждения сердечно-сосудистых событий, причем это преимущество сохранялось независимо от того, с чем комбинировали диуретик — с ингибитором ангиотензинпревращающего фермента или антагонистом кальция [18]. Хлорталидон показал себя как довольно мощный антигипертензивный препарат, превосходя по основному эффекту даже амлодипин. Важно, что по результатам исследования MRFIT применение хлорталидона, в отличие от гидрохлортиазида, обеспечивало снижение риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и улучшение прогноза у пациентов с АГ высокого риска [19]. Несмотря на “молодость” фиксированной комбинации азилсартана медоксомил/хлорталидон, накоплена достаточная доказательная база по ее эффективности у разных категорий пациентов. В рандомизированном исследовании с участием 609 пациентов с АГ 2 степени сравнивались эффекты назначения азилсартана с хлорталидоном 12,5 мг/сут. или гидрохлортиазидом в аналогичной дозе в течение 10 недель [20]. Допускалась возможность через 6 недель наблюдения увеличивать дозу диуретика. В результате титрация дозы хлорталидона проводилась в 30,8% случаев, тогда как увеличение дозы гидрохлортиазида — у 45,9% больных ($p < 0,001$). Более того, применение комбинации азилсартана медоксомил/хлорталидон обеспечивало как через 6, так и через 10 недель достоверно более выраженное по сравнению с использованием гидрохлортиазида снижение систолического АД (рис. 4).

Еще в одном крупном 12-недельном рандомизированном исследовании, включавшем 1071 пациента с АГ 2-3 степени, сравнивалась эффективность двух фиксированных комбинаций: азилсартана медоксомил/хлорталидон (40/25 мг и 80/25 мг) и олмесартан/гидрохлортиазид (40/25 мг). К моменту окончания наблюдения клиническое систолическое АД на фоне применения двух доз комбинаций с азилсартаном снизилось в среднем на 42,5 и 44 мм рт.ст., тогда как назначение олмесартана с гидрохлортиазидом сопровождалось снижением АД на 37,1 мм рт.ст. ($p < 0,001$). Аналогичные результаты были получены и при анализе показателей суточного мониторирования АД [21]. Таким образом, соединение в фиксированной комбинации азилсартана и хлорталидона превосхо-

дило комбинацию довольно мощного блокатора ангиотензиновых рецепторов с гидрохлортиазидом, что позволяет говорить о потенциально большей ее эффективности в обеспечении контроля АД у большинства больных с АГ.

Важным представляется и отличная переносимость фиксированной комбинации азилсартана медоксомил/хлорталидон. Частота неблагоприятных событий в клинических исследованиях колебалась от 4,1 до 14,5%. Чаще всего регистрировались такие явления, как головокружение и повышение уровня креатинина, которые тем не менее были невыраженными и носили преходящий характер [20, 21].

Резюмируя вышесказанное, можно полагать, что применение в клинической практике азилсартана

медоксомила в виде свободной комбинации с другими антигипертензивными препаратами или в виде фиксированной комбинации с хлорталидоном будет способствовать повышению эффективности фармакотерапии АГ. Нельзя забывать, что данная комбинация может оказаться предпочтительной у ранее не лечившихся пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (мощный антигипертензивный эффект в данной ситуации может обеспечить достижение целевых значений АД при сохранении приверженности терапии), при наличии патологического профиля АД “non-dipper”, у больных с ожирением, инсулинорезистентностью, сахарным диабетом, а также у целого ряда больных АГ, нуждающихся в эффективной и безопасной комбинации антигипертензивных препаратов.

Литература

- Boytsov SA, Balanova YuA, Shalnova SA, et al. Arterial hypertension among individuals of 25-64 years old: prevalence, awareness, treatment and control. By the data from ECCD. Cardiovascular Therapy and Prevention, 2014; 13 (4): 4-14. (In Russ.) Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Шальнова С.А. и соавт. Артериальная гипертония среди лиц 25-64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2014; 13 (4): 4-14. DOI: 10.15829/1728-8800-2014-4-4-14.
- Kotseva K, Wood D, De Bacquer D, et al. EUROASPIRE IV: A European Society of Cardiology survey on the lifestyle, risk factor and therapeutic management of coronary patients from 24 European countries. Eur J Prev Cardiol. 2016 Apr; 23 (6): 636-48. DOI: 10.1177/2047487315569401
- SPRINT Research Group, Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, et al. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. N Engl J Med. 2015 Nov 26; 373 (22): 2103-16. DOI: 10.1056/NEJMoa1511939.
- Malhotra R, Nguyen HA, Benavente O, et al. Association Between More Intensive vs Less Intensive Blood Pressure Lowering and Risk of Mortality in Chronic Kidney Disease Stages 3 to 5: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Intern Med. 2017 Sep 5. DOI: 10.1001/jamainternmed.2017.4377. [Epub ahead of print]
- Hajjar I, Rosenberger KJ, Kulshreshtha A, et al. Association of JNC-8 and SPRINT Systolic Blood Pressure Levels With Cognitive Function and Related Racial Disparity. JAMA Neurol. 2017 Aug 21. DOI: 10.1001/jamaneurol.2017.1863. [Epub ahead of print]
- Bundy JD, Li C, Stuchlik P, et al. Systolic Blood Pressure Reduction and Risk of Cardiovascular Disease and Mortality: A Systematic Review and Network Meta-analysis. JAMA Cardiol. 2017 Jul 1; 2 (7): 775-781. DOI: 10.1001/jamacardio.2017.1421.
- Ojima M, Igata H, Tanaka M, et al. In vitro antagonistic properties of a new angiotensin type 1 receptor blocker, azilsartan, in receptor binding and function studies. J Pharmacol Exp Ther. 2011 Mar; 336 (3): 801-8. DOI: 10.1124/jpet.110.176636.
- Perez A, Cao C. Azilsartan in Patients With Mild to Moderate Hypertension Using Clinic and Ambulatory Blood Pressure Measurements. J Clin Hypertens (Greenwich). 2017 Jan; 19 (1): 82-9. DOI: 10.1111/jch.12873.
- Satoh M, Haga T, Hosaka M, et al. The velocity of antihypertensive effects of seven angiotensin II receptor blockers determined by home blood pressure measurements. J Hypertens. 2016 Jun; 34 (6): 1218-23. DOI: 10.1097/HJH.0000000000000902.
- Dargad RR, Parekh JD, Dargad RR, Kukrety S. Azilsartan: Novel Angiotensin Receptor Blocker. J Assoc Physicians India. 2016 Mar; 64 (3): 96-8.
- White WB, Weber MA, Sica D, et al. Effects of the angiotensin receptor blocker azilsartan medoxomil versus olmesartan and valsartan on ambulatory and clinic blood pressure in patients with stages 1 and 2 hypertension. Hypertension. 2011 Mar; 57 (3): 413-20. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.163402.
- Bönnner G, Bakris GL, Sica D, et al. Antihypertensive efficacy of the angiotensin receptor blocker azilsartan medoxomil compared with the angiotensin-converting enzyme inhibitor ramipril. J Hum Hypertens. 2013 Aug; 27 (8): 479-86. DOI: 10.1038/jhh.2013.6.
- White WB, Cuadra RH, Lloyd E, et al. Effects of azilsartan medoxomil compared with olmesartan and valsartan on ambulatory and clinic blood pressure in patients with type 2 diabetes and prediabetes. J Hypertens. 2016 Apr; 34 (4): 788-97. DOI: 10.1097/HJH.0000000000000839.
- Iwai M, Chen R, Imura Y, Horiuchi M. TAK-536, a new AT1 receptor blocker, improves glucose intolerance and adipocyte differentiation. Am J Hypertens. 2007 May; 20 (5): 579-86. DOI: 10.1016/j.amjhyper.2006.12.010
- Rakugi H, Kario K, Enya K, et al. Effect of azilsartan versus candesartan on nocturnal blood pressure variation in Japanese patients with essential hypertension. Blood Press. 2013 Sep; 22 Suppl 1: 22-8. DOI: 10.3109/08037051.2013.818758.
- Skibitskiy VV, Fendrikova AV, Sirotenko DV, Skibitskiy AV. Chronotherapy Aspects of Efficiency Azilsartan Medoxomil in Combination Therapy in Patients With Hypertension and Metabolic Syndrome. Kardiologiya. 2016 Oct; 56 (10): 35-40. (In Russ.) Скибицкий В.В., Фендрикова А.В., Сиротенко Д.В., Скибицкий А.В. Хронотерапевтические аспекты эффективности азилсартана медоксомила в составе комбинированной терапии у пациентов с артериальной гипертонией и метаболическим синдромом. Кардиология 2016; 56 (10): 35-40. DOI: http://dx.doi.org/10.18565/cardio.2016.10.35-40
- DiNicolantonio JJ, Bhutani J, Lavie CJ, O'Keefe JH. Evidence-based diuretics: focus on chlorthalidone and indapamide. Future Cardiol. 2015 Mar; 11 (2): 203-17. DOI: 10.2217/fca.14.83.
- Roush GC, Holford TR, Guddati AK. Chlorthalidone compared with hydrochlorothiazide in reducing cardiovascular events: systematic review and network meta-analyses. Hypertension. 2012 Jun; 59 (6): 1110-7. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.191106.
- From the Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Multiple Risk Factor Intervention Trial Risk Factor Changes and Mortality Results. JAMA. 1982; 248 (12): 1465-77. DOI: 10.1001/jama.1982.03330120023025.
- Bakris GL, Sica D, White WB, et al. Antihypertensive efficacy of hydrochlorothiazide vs chlorthalidone combined with azilsartan medoxomil. Am J Med 2012; 125: 1229.e1-1229.e10. DOI: 10.1016/j.amjmed.2012.05.023.
- Cushman WC, Bakris GL, White WB, et al. Azilsartan medoxomil plus chlorthalidone reduces blood pressure more effectively than olmesartan plus hydrochlorothiazide in stage 2 systolic hypertension. Hypertension. 2012 Aug; 60 (2): 310-8. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.188284.

ПОДХОДЫ К ВЫБОРУ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОГО ПРЕПАРАТА ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ БОЛЕЕ НИЗКИХ ЦЕЛЕВЫХ УРОВНЕЙ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ

Гиляревский С. Р.¹, Голшмид М. В.¹, Кузьмина И. М.²

В статье обсуждаются современные тенденции к изменению порогового и целевого уровня артериального давления (АД), а также особенности применения антигипертензивной терапии, которые обусловлены такими тенденциями. Обсуждается проблема увеличения риска развития острого повреждения почек при достижении более низких уровней АД и возможные подходы к ее решению. Рассматриваются доказательные данные о влиянии применения блокаторов рецепторов ангиотензина II на функцию почек. Приводятся данные, позволяющие предположить особую роль ирбесартана в профилактике прогрессирования дисфункции почек.

Российский кардиологический журнал 2017, 12 (152): 90–96
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-12-90-96>

Ключевые слова: артериальная гипертензия, хроническая болезнь почек, блокаторы рецепторов ангиотензина II, ирбесартан.

¹Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России, Москва; ²НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, Москва, Россия.

Гиляревский С. Р. — д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии и терапии, Голшмид М. В. — к.м.н., доцент кафедры клинической фармакологии и терапии, Кузьмина И. М. — к.м.н., руководитель научного отделения неотложной кардиологии.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
 sgilarevsky@rambler.ru

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, АК — антагонисты кальция, БРА — блокатор рецепторов ангиотензина II, ГХТЗ — гидрохлортиазид, иАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, ИРТ — интенсивный режим терапии, МАУ — микроальбуминурия, НЯ — нежелательные явления, РКИ — рандомизированное клиническое исследование, СД — сахарный диабет, СРТ — стандартный режим терапии, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания.

Рукопись получена 21.11.2017
 Рецензия получена 22.11.2017
 Принята к публикации 25.11.2017

APPROACHES TO SELECTION OF ANTIHYPERTENSION DRUG WITHIN APPLIED LOWER TARGET BLOOD PRESSURE LEVELS

Gilyarevsky S. R.¹, Golshmid M. V.¹, Kuzmina I. M.²

In the article, contemporary tendencies are discussed, of the shifts in targeted and threshold systemic blood pressure levels (BP), as the specifics of antihypertension therapy, which are induced by such tendencies. The issue discussed, on the risk increase for acute kidney injury while achieving target BP and possible approaches to its solution. Evidence data is shown on the angiotensin II receptor blockers influence on kidney function. The data presented, that makes it to suppose special role of irbesartan in prevention of kidney dysfunction prevention.

Russ J Cardiol 2017, 12 (152): 90–96
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-12-90-96>

Key words: arterial hypertension, chronic kidney disease, angiotensin II receptor blockers, irbesartan.

¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health, Moscow; ²N. V. Sklifosovsky SRI of Emergency Care, Moscow, Russia.

13 ноября 2017г в США были приняты новые рекомендации по тактике лечения больных с артериальной гипертензией (АГ) [1], в соответствии с которыми диагноз АГ должен устанавливаться при артериальном давлении (АД) 130/80 мм рт.ст., а уровень АД от 120 до 129 мм рт.ст. считается повышенным. Это произошло ровно через 2 года после опубликования результатов исследования SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial) [2], которое стало главным основанием для сомнений в обоснованности принятых еще в 1993г целевых уровней АД менее 140/90 мм рт.ст. [3]. В связи с этим представляется обоснованным напомнить о некоторых клинически важных подробностях исследования SPRINT.

Опубликование в 2015г результатов исследования SPRINT [2] по сравнительной оценке эффективности интенсивного и стандартного режима применения

антигипертензивной терапии стало самым крупным событием доказательной кардиологии последних лет в области изучения подходов к лечению АГ. Результаты этого исследования свидетельствовали о том, что у больных с высоким риском развития осложненных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), но в отсутствие сахарного диабета (СД), снижение систолического АД до целевого уровня менее 120 мм рт.ст. по сравнению с целевым уровнем менее 140 мм рт.ст. приводит к снижению частоты развития смертельных и несмертельных тяжелых осложнений ССЗ, несмотря на статистически значимое увеличение частоты развития определенных нежелательных явлений (НЯ) в группе интенсивного режима терапии (ИРТ).

Такие тяжелые НЯ, как артериальная гипотония, обморок, электролитные нарушения и острое поврежде-

дение почек или острая почечная недостаточность чаще развивались в группе ИРТ по сравнению с группой стандартного режима терапии (СРТ), но не отмечалось статистически значимых различий между группами по частоте травматических падений или развития брадикардии. В целом частота развития НЯ, которые оценивали как возможно или определенно связанные с вмешательством, в группе ИРТ и группе СРТ развились у 4,7 и 2,5% больных, соответственно, (отношение риска 1,88; $p < 0,001$). Выраженность и характер различий по частоте развития НЯ в зависимости от применения определенной тактики лечения был сходным в подгруппе больных 75 лет и старше с таковыми в целом у больных, включенных в исследование. В группе ИРТ более частое применение тиазидного диуретика хлорталидона (в группе ИРТ и СРТ частота приема хлорталидона составляла 54,9 и 33,3%, соответственно) отмечалось статистически значимое увеличение числа больных, у которых развилась гипокалиемия. В целом в группе ИРТ по сравнению с группой СРТ на 50% увеличивалась частота снижения концентрации калия в крови менее 3 ммоль/л (у 2,4 и 1,6% больных, соответственно; отношение риска (отношение риска 1,50; $p = 0,006$). Следует отметить, что большая часть больных (31,8% больных) в группе ИРТ применяли трехкомпонентную антигипертензивную терапию, наиболее часто амлодипин, ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) или блокатор рецепторов ангиотензина II (БРА) и хлорталидон.

Очевидно, что цель исследования SPRINT не состояла в оценке эффективности применения определенных антигипертензивных средств. Несмотря на то, что почти у всех больных в качестве иАПФ, БРА и диуретика применялся лизиноприл, азилсартан и хлорталидон, нет оснований считать, что снижение АД именно за счет приема таких средств обуславливало полученные результаты. В связи с этим можно предполагать, что меньшее число НЯ могло быть в группе ИРТ в случае сочетанного применения некоторых других антигипертензивных препаратов по сравнению с используемыми в ходе выполнения исследования SPRINT.

При выборе препарата для снижения АД желательно выполнение 2 необходимых условий для обеспечения максимальной эффективности и безопасности препаратов: эффективное снижение АД и отсутствие существенного отрицательного влияния на органы-мишени, в первую очередь, на функцию почек. Действительно, результаты недавно выполненного систематического обзора и мета-анализа 123 исследований [4], в которые в целом были включены 613815 участников, свидетельствовали о том, что при снижении систолического АД на каждые 10 мм рт.ст. снижается риск развития тяжелых осложнений ССЗ (ОР = 0,80 при 95% ДИ от 0,77 до 0,83), коронарной

болезни сердца (ОР = 0,83 при 95% от 0,78 до 0,88), инсульта (ОР = 0,73 при 95% ДИ от 0,68 до 0,77) и сердечной недостаточности (ОР = 0,72 при 95% ДИ от 0,67 до 0,78), а также риск смерти от любой причины на 13% (ОР = 0,87 при 95% ДИ от 0,84 до 0,91). Однако снижение АД на каждые 10 мм рт.ст. не сопровождалось положительным влиянием на риск развития почечной недостаточности (ОР = 0,95 при 95% от 0,84 до 1,07).

Прежде чем перейти к обсуждению частных вопросов выбора антигипертензивных препаратов в условиях более выраженного снижения АД у больных с АГ и высоким риском развития осложнений ССЗ, целесообразно коротко остановиться на современных проблемах оценки сравнительной эффективности антигипертензивных средств.

Современные подходы к оценке эффективности антигипертензивных средств

В настоящее время имеется много антигипертензивных средств, относящихся как к одному, так и к разным классам. В такой ситуации, очевидно, возникает проблема сравнения эффективности препаратов, так как от результатов такого сравнения во многом зависит их выбор в определенной клинической ситуации. По-видимому, при решении такой проблемы необходимы принять один из главных постулатов современной доказательной медицины: результаты сравнения эффективности препаратов могут считаться обоснованными только, если они были получены в ходе выполнения хорошо организованного рандомизированного клинического исследования (РКИ), причем достаточно крупного для обеспечения статистической мощности сравнения [5]. Кроме того, нельзя забывать, что доказательная медицина никогда не ответит точно на многие вопросы, которые продолжают задавать врачи. Мы вынуждены будем мириться с некоторой неопределенностью ответов на многие вопросы, по крайней мере до получения соответствующих результатов крупных РКИ. В таких случаях недобросовестные попытки создать видимость определенного ответа на вопрос могут вводить врачей в заблуждение. Не случайно в недавно опубликованной в *New England Journal Medicine* статье было высказано мнение о необходимости терпимого отношения к некоторой неопределенности медицинских знаний [6].

В частности, очевидно, что невозможно дать определенный ответ на вопрос о том, что более эффективно для профилактики осложнений ССЗ: применение иАПФ или БРА. Так, результаты одного из недавно опубликованных мета-анализов РКИ (106 исследований, включавших в целом 254301 участника), свидетельствовали об отсутствии статистически значимого влияния приема БРА по сравнению с плацебо (в отличие от приема иАПФ) на риск смерти и развития ИМ [7]. Однако при выполнении части мета-анализа,

включавшего РКИ, в которых было прямое сравнение препаратов, относящихся к таким классам, авторы не смогли установить преимущества иАПФ или БРА. Более того, применение БРА по сравнению с иАПФ сопровождалось статистически значимо меньшей частотой стойкого прекращения приема препаратов из-за развития побочных эффектов (ОР = 0,72 при 95% ДИ от 0,65 до 0,81).

В ходе выполнения мета-регрессионного анализа авторы попытались ответить на вопрос о причинах такого различия между результатами сравнения с плацебо иАПФ и БРА [7]. Оказалось, что эффективность применения препаратов, влияющих на ренин-ангиотензиновую систему, по сравнению с плацебо зависела от риска развития осложнений ССЗ в группах плацебо. Если такой риск был высоким, терапия приводила к статистически значимому влиянию на прогноз, если невысоким, то различий по сравнению с плацебо по влиянию на риск развития осложнений установить не удавалось. Поскольку эффективность БРА начали изучать примерно на 10 лет позднее, чем иАПФ, в исследованиях БРА в группах плацебо (при более частом использовании стандартной терапии, включающей антиагреганты и статины) риск был меньше, чем в группах плацебо в 2 ранних исследованиях иАПФ (НОPE и EUROPA) [7].

Результаты анализа частоты применения препаратов, относящихся к определенному классу в ходе выполнения исследования SPRINT, подтверждают мнение о том, что врачи в клинической практике не делают различий между БРА и иАПФ при выборе терапии у больных с АГ и высоким риском развития осложнений ССЗ [2]. Так, в группе интенсивного режима терапии иАПФ и БРА принимали 37 и 39,2% больных, соответственно, а в группе стандартного режима терапии — 28,2 и 27% больных, соответственно.

“Доказательная история” ирбесартана, подтверждающая защитное влияние на почки

Учитывая данные, полученные в ходе выполнения исследования SPRINT [2], а также результаты мета-анализа РКИ 123-х исследований [4], особое внимание вновь стали привлекать препараты, применение которых в ходе выполнения клинических исследований сопровождалось положительным влиянием на функцию почек. Очевидно, что одним из таких препаратов, относящихся к классу БРА, следует считать ирбесартан. Причем положительное влияние применения ирбесартана было подтверждено не только по сравнению с плацебо, но и по сравнению с использованием других антигипертензивных препаратов.

Эффективность применения ирбесартана для профилактики прогрессирования хронической болезни почек была подтверждена в 2 РКИ: исследовании IRMA-2 (Irbesartan in Patients with Type 2 Diabetes and

Microalbuminuria-2) и исследовании IDNT (Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial). В исследование IRMA-2 [8] включали больных с АГ и СД (от 30 до 70 лет, у которых имелась микроальбуминурия (МАУ) (скорость экскреции альбумина от 20 до 200 мкг/мин в 2 из 3 последовательно взятых в стерильных утренних порциях мочи) и концентрацией креатинина в крови не более 133 и 97 мкмоль/л для мужчин и женщин, соответственно. АГ диагностировали при повышении систолического АД 135 мм рт.ст. и/или диастолического АД 85 мм рт.ст. Это было международное многоцентровое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование; медиана продолжительности наблюдения достигала двух лет. Цель исследования IRMA-2 состояла в оценке эффективности применения БРА ирбесартана для отсрочки развития диабетической нефропатии или профилактики ее развития у больных с АГ и СД, у которых имелась МАУ; кроме того, предполагалось установить оптимальную дозу ирбесартана, применение которой оказывает максимальное защитное влияние на почки. В целом в исследование были включены 590 больных. В группе ирбесартана 300 мг, группе ирбесартана 150 мг и группе плацебо основной показатель частоты развития диабетической нефропатии (т.е. развитие устойчивой МАУ по данным анализа утренней порции мочи со скоростью экскреции альбумина более 200 мкг/мин или увеличении ее не менее, чем на 30% по сравнению с исходной) достигал 5,2; 9,7 и 14,9%, соответственно, отношение риска 0,30 (при 95% ДИ от 0,24 до 0,61; $p < 0,001$) и 0,61 (при 95% ДИ от 0,34 до 1,08; $p = 0,08$) для двух групп ирбесартана по сравнению с плацебо, соответственно. Средний уровень АД в ходе выполнения исследования в группе плацебо, группе ирбесартана 150 мг и группе ирбесартана 300 мг составлял 144/83; 143/83 и 141/83 мм рт.ст., соответственно, ($p = 0,004$ для сравнения систолического АД и обеими группами приема ирбесартана в целом). Причем к концу исследования в группе плацебо по сравнению с группой ирбесартана 150 мг и группой ирбесартана 300 мг у меньшего числа больных кроме исследуемого препарата применяли антигипертензивные средства, относящиеся к другим классам (такие препараты принимали 56,2; 45,1 и 43,3 больных, соответственно). Частота тяжелых нежелательных явлений была статистически значимо меньше при использовании ирбесартана по сравнению с плацебо ($p = 0,02$). Таким образом, результаты свидетельствовали о том, что применение ирбесартана оказывает защитное влияние на почки, которое не зависело от его антигипертензивного действия.

В ходе выполнения международного многоцентрового проспективного рандомизированного двойного слепого исследования IDNT [9] проверяли гипотезу о том, что применение БРА (ирбесартана) или антагониста кальция — АК (амлодипина) по сравне-

нию с приемом плацебо приведет к профилактике прогрессирования нефропатии, обусловленной СД 2 типа, за счет механизмов, обусловленных не только их гипотензивным действием, а также оценивали влияние терапии на общую смертность и частоту развития осложнений ССЗ. Все иАПФ, БРА и АК отменяли не менее чем за 10 дней до начала вводного периода, в течение которого уровень АД снижали за счет приема препаратов, относящихся к другим классам.

В исследование включались больные 30–70 лет с подтвержденным диагнозом СД 2 типа, АГ (повышение систолического АД >135 мм рт.ст. и/или диастолического АД >85 мм рт.ст. по данным измерения в положении сидя) и протеинурией, при которой скорость экскреции белка составляет не менее 900 мг/24 ч. Кроме того, для включения в исследование требовалась, чтобы концентрация креатинина в крови находилась в диапазоне от 88 до 265 мкмоль/л у женщин и от 106 до 265 мкмоль/л у мужчин.

После окончания вводного периода больных распределяли в группу приема ирбесартана с подбором дозы от 75 до 300 мг/сут., группу приема амлодипина с подбором дозы от 2,5 до 10 мг/сут. или группу плацебо. Желаемый уровень систолического АД 135 мм рт.ст. и менее или на 10 мм рт.ст. ниже уровня систолического АД, зарегистрированного в течение вводного периода, если он был более 145 мм рт.ст.; желаемый уровень диастолического АД составлял 85 мм рт.ст. и менее. Для достижения такого АД допускалось дополнительное применение антигипертензивных препаратов, не относящихся к классу иАПФ, БРА или АК. Эффектность вмешательства оценивали по основному комбинированному показателю частоты увеличения в 2 раза концентрации креатинина в крови по сравнению с исходной, частоты развития терминальной стадии заболевания почек (т.е. при наличии показаний для выполнения диализа, трансплантации почек или при повышении концентрации креатинина в крови не менее чем до 530 мкмоль/л) и общей смертности. Кроме того, оценивали дополнительный комбинированный показатель частоты развития таких осложнений ССЗ, как смерть от осложнений ССЗ; несмертельный ИМ; сердечная недостаточность, при которой требовалась госпитализация; стойкая неврологическая симптоматика, обусловленная инсультом; ампутация нижней конечности выше лодыжки.

В ходе выполнения исследования IDNT при средней продолжительности наблюдения 2,6 года, были получены следующие результаты. Средний уровень АД при первом после включения посещения исследовательского центра был статистически значимо выше (на 3,3 мм рт.ст.) в группе плацебо, чем в группах активного лечения ($p=0,001$), но между группой ирбесартана и группой амлодипина не было статисти-

чески значимых различий по уровню АД. Прием ирбесартана по сравнению с применением плацебо и амлодипина приводил к снижению основного комбинированного показателя на 20 и 23%, соответственно, ($p=0,02$ и $0,006$, соответственно). Риск увеличения концентрации креатинина в крови в 2 раза по сравнению с исходной в группе ирбесартана по сравнению с группой плацебо и группой амлодипина был ниже на 33 и 37%, соответственно, ($p=0,003$ и $<0,001$, соответственно). В группе ирбесартана по сравнению с двумя другими группами отмечено снижение риска развития терминальной стадии заболевания почек на 23% ($p=0,07$ для сравнения с каждой из групп). Причем, такие отличия между группами не могли быть объяснены различиями в достигнутом уровне АД. Скорость увеличения концентрации креатинина в крови в группе ирбесартана по сравнению с группой плацебо и группой амлодипина была на 24 и 21% меньше, соответственно ($p=0,008$ и $0,02$, соответственно). Группы не различались по общей смертности или комбинированному показателю частоты развития осложнений ССЗ. Таким образом, прием БРА ирбесартана был эффективен для профилактики прогрессирования нефропатии, обусловленного СД 2 типа. Такое действие ирбесартана не зависело от его гипотензивного эффекта.

Такие данные об эффективности применения ирбесартана для замедления прогрессирования болезни почек представляются важными в связи с тем, что применение некоторых других БРА в ходе выполнения РКИ не сопровождалось положительным влиянием на функцию почек или прогноз. Например, в ходе выполнения исследования ONTARGET не удалось выявить преимущества приема телмисартана по сравнению с рамиприлом за исключением меньшей частоты развития кашля. Ни по влиянию на частоту развития гипертрофии миокарда ЛЖ, ни по влиянию на скорость снижения функции почек применение телмисартана либо не имело преимуществ, либо его применение сопровождалось менее благоприятным эффектом [10]. В ходе выполнения исследования нарушения функции почек (по данным сообщений из исследовательских центров) в группе телмисартана и группе плацебо отмечались у 10,4 и 8,1% больных, соответственно [11]. Более того, в ходе выполнения ROADMAP (Randomized Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention) [12] прием олмесартана по сравнению с плацебо у больных с СД 2 типа сопровождался увеличением продолжительности периода до развития МАУ. Причем как в группе олмесартана, так и группе плацебо у большинства больных достигался желаемый уровень АД, соответствующий принятым стандартам. Однако при использовании олмесартана отмечалась более высокая частота развития смертельных осложнений ССЗ в подгруппе больных

с ранее диагностированной ишемической болезнью сердца. Несмотря то, что исследование ROADMAP не имело достаточной статистической мощности для оценки частоты развития неблагоприятных клинических исходов, полученные результаты несомненно обращают на себя внимание.

Подтверждения эффективности применения ирбесартана у больных с артериальной гипертонией по данным крупного обсервационного исследования

По мнению экспертов, обоснованность применения определенных вмешательств повышается при совпадении результатов РКИ с результатами крупных обсервационных исследований, выполненных в условиях реальной практики [13]. В связи с этим следует отметить результаты крупного ретроспективного обсервационного исследования, которое было выполнено с целью оценить антигипертензивную эффективность монотерапии БРА и препаратами, относящимися к другим классам, эффективность комбинированной терапии, включавшей и не включавшей БРА, а также частоту продолжения применения такой терапии в реальной практике первичного звена здравоохранения Канады [14]. В ходе выполнения исследования предполагалась оценка частоты развития осложнений ССЗ при применении разной тактики антигипертензивной терапии. Исследование выполнялось с использованием базы данных SWO (South Western Ontario). В него были включены данные о более чем 170000 больных с АГ 18 лет и старше с уровнем систолического и/или диастолического АД более 140 и 90 мм рт.ст., соответственно, которые начали прием антигипертензивных препаратов в 2005г и продолжали их прием в течение 9 мес. и более. В исследование не включали больных с СД, а также больных с уровнем АД более 180/110 мм рт.ст. и вторичным характером АГ. Анализировали ежегодные результаты измерения АД. В ходе выполнения анализа сравнивали долю больных, у которых был достигнут целевой уровень АД (менее 140/90 мм рт.ст.) через 3, 6 и 9 мес. после начала моно- или комбинированной терапии, включающей или не включающей БРА, а также выполняли дополнительный анализ для оценки такого показателя при использовании моно- или комбинированной терапии, включающей ирбесартан или другие БРА.

Кроме того, оценивали частоту продолжения приема назначенной терапии через 1, 2, 3 и 4 года наблюдения. В ходе такого анализа сравнивали частоту продолжения приема назначенной антигипертензивной монотерапии БРА, иАПФ, ирбесартаном и лозартаном. Сравнивали также частоту продолжения терапии БРА и сочетанного приема иАПФ и гидрохлоротиазид (ГХТЗ), ирбесартана и сочетанного приема лозартана и ГХТЗ, БРА в сочетании с диуретиком и иАПФ в сочетании с АК.

В целом 10120 больных начали монотерапию антигипертензивными препаратами и продолжали ее в течение не менее 9 мес. К европеоидной расе относились 90% больных. Средний возраст достигал 65 лет, 41% мужчины. Средняя масса тела составляла 81,3 кг, а средний исходный уровень АД достигал 149/84 мм рт.ст. Не отмечено статистически значимых различий между больными, применяющими антигипертензивные препараты, относящиеся к разным классам, по возрасту, полу и исходному уровню АД.

В ходе анализа данных о больных, которые принимали БРА, было установлено, что за счет монотерапии ирбесартаном, лозартаном, валсартаном и кандесартаном целевой уровень АД был достигнут у 38, 32, 19 и 25% больных, соответственно. Причем во всех случаях различия между группой ирбесартана и другими БРА по этому показателю были статистически значимыми ($p=0,01$; $0,001$ и $0,001$ для сравнения между применением ирбесартана и лозартана, валсартана и кандесартана, соответственно).

В целом комбинированная терапия применялась у 6160 больных и во всех случаях включала БРА или иАПФ. В момент начала терапии не отмечалось статистически значимых различий между группами применения комбинированной терапии, основанной на приеме БРА или иАПФ и группами применения комбинированной терапии, основанной на использовании диуретика, по исходному уровню систолического и диастолического АД. Частота достижения целевого уровня АД в группе двухкомпонентной антигипертензивной терапии, которая включала БРА, и группе такой терапии, в которую БРА не включался, достигала 39 и 31%, соответственно, ($p=0,004$). При анализе эффективности комбинированной терапии, содержащей ГХТЗ, было установлено более частое достижение целевого уровня АД при сочетании БРА с ГХТЗ по сравнению с сочетанным приемом иАПФ и ГХТЗ, БРА с АК и иАПФ с АК: частота достижения целевого уровня АД в таких случаях достигала 35, 30, 32 и 28%, соответственно, ($p=0,006$; $0,03$ и $0,001$, соответственно, для сравнения с сочетанным приемом БРА и ГХТЗ).

В целом, 3514 больных применяли двух- или трехкомпонентную антигипертензивную терапию, которая включала БРА. В момент начала терапии группы больных, применяющих такую терапию, статистически значимо не различались по уровню систолического и диастолического АД. При сравнении эффективности такой терапии с использованием разных БРА было установлено, что частота достижения целевого уровня АД при использовании ирбесартана, лозартана, валсартана и кандесартана составляла 48, 42, 42, и 41%, соответственно, ($p=0,001$ для всех сравнений с комбинированной терапией, содержащей ирбесартан).

Частота продолжения терапии в течение 4 лет при использовании комбинированной терапии в целом

была выше, чем при монотерапии. Такая частота не различалась статистически значимо для большинства сочетаний препаратов и достигала 96% при сочетании использовании БРА и диуретика и 82% при сочетанном приеме иАПФ и АК. В ходе выполнения анализа с учетом приема определенного БРА отмечалась статистически значимо более высокая частота продолжения сочетанного приема ирбесартана и ГХТЗ по сравнению с сочетанным применением лозартана и ГХТЗ, которая достигала 96 и 73%, соответственно, ($p < 0,05$).

Результаты анализа, выполненного с учетом приема определенных БРА, свидетельствовали о том, что доля больных с развившимися осложнениями ССЗ в группе ирбесартана, лозартана, валсартана и кандесартана достигала 3; 4,6; 5 и 5%, соответственно; причем такие различия достигали уровня статистической значимости ($p = 0,02$). При использовании двухкомпонентной терапии, включавшей ГХТЗ, применение в составе такой терапии ирбесартана по сравнению с лозартаном сопровождалось статистически значимо меньшей частотой развития осложнений ССЗ (7,3 и 10,5%, соответственно; $p < 0,01$).

Таким образом, в клинической практике частота достижения целевого уровня АД у больных с АГ была выше при применении БРА по сравнению с β -блокатором или диуретиком. Кроме того, прием БРА по сравнению с иАПФ или АК сопровождался меньшей частотой развития осложнений ССЗ.

Результаты исследования свидетельствовали не только о более высокой частоте достижения целевого уровня АД при использовании ирбесартана по сравнению с другими сартанами в виде монотерапии, но и о более высокой эффективности комбинированной терапии, если в состав такой терапии был включен ирбесартан. Данные, полученные в ходе исследования, указывают на то, что при использовании двух- и трехкомпонентной антигипертензивной терапии, включавшей ирбесартан, частота достижения целевого уровня АД была статистически значимо выше, чем такая частота, отмеченная на фоне применения двух- или трехкомпонентной терапии, которая была основана на использовании лозартана, валсартана или кандесартана [15].

Результаты этого крупного обсервационного исследования подтверждают и данные, полученные при наблюдении в течение 2 лет за участниками исследования THIN (Health Improvement Network) [16], которые указывали на более выраженное снижение АД при использовании терапии, основанной на приеме ирбесартана по сравнению с другими БРА, независимо от того, применялся ли ирбесартан в виде монотерапии или в сочетании с ГХТЗ [17].

Сходные данные были получены и в ходе выполнения исследования COSIMA (Comparative Study of Efficacy of Irbesartan/HCTZ with Valsartan/HCTZ Using

Home Blood Pressure Monitoring in the Treatment of Mild-to-Moderate Hypertension) по сравнительной оценке приема ирбесартана в сочетании с ГХТЗ и валсартана в сочетании с ГХТЗ в течение 8 нед. с использованием домашнего мониторинга АД у больных со слабовыраженной или умеренной АГ в отсутствие достаточной ответной реакции на приема ГХТЗ по 12,5 мг/сут. [18]. Результаты этого исследования свидетельствовали о статистически значимо более выраженном снижении систолического и диастолического АД при сочетанном приеме 150 мг ирбесартана и 12,5 мг ГХТЗ по сравнению с применением 80 мг валсартана и 12,5 мг ГХТЗ: снижение систолического АД при использовании такой терапии достигало 13 и 10,6 мм рт.ст., соответственно, ($p = 0,0094$ для сравнения между группами), а диастолического АД — 9,5 и 7,4 мм рт.ст., соответственно, ($p = 0,0007$ для сравнения между группами). Сходные данные были получены и в ходе выполнения другого исследования, включавшего больных со слабовыраженной или умеренной АГ [19]. Его результаты также свидетельствовали о более выраженном снижении диастолического АД, измеренного с помощью 24 ч АД мониторинга, при сочетанном применении ирбесартана и ГХТЗ по сравнению с приемом лозартана в сочетании с ГХТЗ, которое достигало 10,5 и 6,1 мм рт.ст., соответственно, ($p = 0,001$ для сравнения между группами). В целом, результаты таких исследований позволяют предположить различия в антигипертензивной эффективности разных БРА, а также о необоснованности экстраполяции данных, полученных для одного БРА, в частности, ирбесартана, на другие препараты, относящиеся к этому классу.

Эффективность сочетанного применения ирбесартана в сочетании с амлодипином

После опубликования результатов 2 крупных РКИ ASCOT — BPLA (Anglo-Scandinavian cardiac outcomes trial — blood pressure lowering arm) [20] и исследования ACCOMPLISH (Avoiding cardiovascular events through combination therapy in patients living with systolic hypertension) [21] амлодипин у многих больных с артериальной гипертензией стал одним из необходимых компонентов антигипертензивной терапии.

В связи с этим, при оценке комбинированной терапии, включающей амлодипин и БРА, важно иметь сравнительные данные об антигипертензивном эффекте при сочетании амлодипина с определенными БРА. Целесообразно поэтому привести результаты исследования EXAMINER (Efficacy and safety of two single-pill fixed-dose combinations of angiotensin II receptor blockers/calcium channel blockers in hypertensive patients) [22]. В ходе выполнения этого исследования, включавшего 60 больных с АГ (средний возраст 75 ± 12 лет, индекс массы тела 25 ± 4 кг/м², которые принимали комбинированный препарат, содержащий постоянные дозы валсартана 80 мг

и амлодипин 5 мг, рандомизированно распределяли в группу продолжения приема валсартана и амлодипина по 80 и 5 мг/сут., соответственно, (в виде препарата с постоянными дозами амлодипина и валсартана; группа амлодипин-валсартан) и группу приема ирбесартана 100 мг в сочетании с амлодипином 5 мг (в виде препарата с постоянными дозами амлодипина и ирбесартана; группа амлодипин-ирбесартан). Продолжительность наблюдения достигала 16 нед. Если через 8 нед. у больного не достигалось целевое АД дозу амлодипина увеличивали в 2 раза (до 10 мг/сут.). В группе продолжения приема амлодипина и валсартана (т.е. в группе амлодипин-валсартан) в ходе наблюдения не было отмечено дополнительного снижения систолического и/или диастолического АД, в то время как в группе амлодипин-ирбесартан отмечалось статистически значимое дополнительные снижение систолического и диастолического АД. Кроме того, в группе амлодипин-ирбесартан отмечались благоприятные изменения определенных лабораторных показателей, в частности, снижение концентрации в крови мочевой кислоты и триглицеридов.

Литература

- Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension*. 2017 Nov 13. DOI: 10.1161/HYP.0000000000000065. [Epub ahead of print]
- Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, et al. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med* 2015; 373: 2103-16. DOI: 10.1056/NEJMoa1511939.
- The fifth report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC V). *Arch Intern Med* 1993; 153: 154-83. DOI:10.1001/archinte.1993.00410020010002.
- Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2016; 387: 957-67. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01225-8.
- Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, et al. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ*. 1996; 312: 71-2. DOI: 10.1136/bmj.312.7023.71.
- Simpkin AL, Schwartzstein RM. Tolerating Uncertainty — The Next Medical Revolution? *N Engl J Med* 2016; 375: 1713-5. DOI: 10.1056/NEJMp1606402.
- Bangalore S, Fakheri R, Toklu B, et al. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors or Angiotensin Receptor Blockers in Patients Without Heart Failure? Insights From 254,301 Patients From Randomized Trials. *Mayo Clin Proc* 2016; 91: 51-60. DOI: 10.1016/j.mayocp.2015.10.019.
- Parving HH, Lehnert H, Bröchner-Mortensen J, et al. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 870-8. DOI: 10.1056/NEJMoa011489.
- Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 851-60.
- ONTARGET Study Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008; 358: 1547-59. DOI: 10.1056/NEJMoa0801317.
- Yusuf S, Teo K, Anderson C, et al. Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 1174-83. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)61242-8.
- Haller H, Ito S, Izzo JL Jr, et al. Olmesartan for the delay or prevention of microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2011; 364: 907-17. DOI: 10.1056/NEJMoa1007994.
- Frieden TR. Evidence for Health Decision Making — Beyond Randomized, Controlled Trials. *N Engl J Med* 2017; 377: 465-75. DOI: 10.1056/NEJMra1614394.
- Petrella R, Michailidis P. Retrospective analysis of real-world efficacy of angiotensin receptor blockers versus other classes of antihypertensive agents in blood pressure management. *Clin Ther* 2011; 33: 1190-203. DOI: 10.1016/j.clinthera.2011.08.008.
- Petrella RJ, Charki M. An analysis of the antihypertensive effectiveness of combination therapies containing ARBs versus ACE inhibitors. *Value in Health* 2009; Volume 12, Issue 7, Page A315. DOI: 10.1016/S1098-3015(10)74548-4.
- Sharplin P, Chamberlain G, Beckham C, Wisniacki N. Antihypertensive effect of angiotensin receptor blockers vs. other classes of antihypertensives in UK primary care. Presented at American College of Cardiology; March 29–April 1, 2008; Chicago, IL.
- Sharplin P, Beckham C, Televantou F, Chamberlain G. An analysis of the antihypertensive effectiveness of ARBs vs. ACE inhibitors. *Value in Health* 2008; Volume 11, Issue 6, Page A384. DOI: 10.1016/S1098-3015(10)66312-7.
- Bobrie G., Delonca J, Moulin C, et al. A home blood pressure monitoring study comparing the antihypertensive efficacy of two angiotensin II receptor antagonist fixed combinations. *Am J Hypertens* 2005; 18: 1482-8. DOI: 10.1016/j.amjhyper.2005.06.009.
- Neutel JM, Smith D. Ambulatory blood pressure comparison of the anti-hypertensive efficacy of fixed combinations of irbesartan/hydrochlorothiazide and losartan/hydrochlorothiazide in patients with mild- to-moderate hypertension. *J Int Med Res* 2005; 33: 620-31. DOI: 10.1177/147323000503300603.
- Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial — Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 895-906. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)67185-1.
- Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008; 359: 2417-28. DOI: 10.1056/NEJMoa0806182.
- Motzato K, Miura S, Shiga Y, et al. Efficacy and safety of two single-pill fixed-dose combinations of angiotensin II receptor blockers/calcium channel blockers in hypertensive patients (EXAMINER study). *Clin Exp Hypertens* 2016; 38: 45-50. DOI: 10.3109/10641963.2015.1060982.

Таким образом, в ходе выполнения исследования EXAMINER, были подтверждены преимущества комбинированного препарата, содержащего постоянные дозы ирбесартана и амлодипина, по сравнению с комбинированным препаратом, содержащим постоянные дозы валсартана и амлодипина как по антигипертензивному эффекту, так и по влиянию на определенные метаболические показатели [22].

Заключение

Таким образом, необходимость достижения более низких уровней АД для улучшения прогноза больных с АГ и высоким риском развития осложнений может быть основанием для выбора определенных антигипертензивных препаратов, которые не только эффективно снижают АД, но и имеют доказанные преимущества по влиянию на риск прогрессирования болезни почек. Ирбесартан среди таких препаратов занимает важное место, что в первую очередь определяется его положительной “доказательной историей”, подтверждающей эффективность его применения для замедления прогрессирования поражения почек.

СРАВНЕНИЕ ГЕМОДИНАМИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ ИНГАЛЯЦИОННОГО ИЛОПРОСТА И ОКСИДА АЗОТА ПРИ НАЗНАЧЕНИИ ПАЦИЕНТАМ С ВЫРАЖЕННОЙ СИСТОЛИЧЕСКОЙ ДИСФУНКЦИЕЙ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

Баутин А. Е., Яковлев А. С., Заяшников С. В., Ташханов Д. М., Маричев А. О., Федотов П. А., Борцова М. А., Сазонова Ю. В., Сухова И. В., Титова И. Э., Симоненко М. А., Ситникова М. Ю., Новиков В. К., Моисеева О. М.

Цель. Сравнить воздействие оксида азота (NO) и ингаляционного илоprostа (ИИ) на гемодинамику пациентов с легочной гипертензией (ЛГ), ассоциированной с выраженной систолической дисфункцией левого желудочка (ЛЖ).

Материал и методы. Проведено ретроспективное описательное исследование результатов 158 последовательно выполненных тестов на обратимость ЛГ с применением NO и ИИ у 124 кандидатов на трансплантацию сердца, имеющих легочное сосудистое сопротивление (ЛСС) более 2,5 ед. Вуда. Обследовано 32 женщины и 92 мужчины (средний возраст 48,9±11,2 года) с сердечной недостаточностью (СН) ишемического (n=59) и некоронарогенного (n=65) генеза, имеющих фракцию выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) 22,5±5,2%. Ингаляция NO с концентрацией 80 ppm применялась в 47 случаях (39 пациентов), ИИ в дозе 20 мкг — в 111 случаях (93 пациента). Измерение давления в легочной артерии (ЛА) и показателей гемодинамики выполняли с применением катетера Сван-Ганца. Данные представлены в виде среднее ± стандартное отклонение.

Результаты. Отмечено снижение среднего давления в легочной артерии (ДЛАСр.): на фоне NO с 34,7±8,4 до 32,7±9,7 мм рт.ст. (p=0,015), ИИ с 36,7±10 до 31,1±9,2 мм рт.ст. (p<0,001). ЛСС снизилось на фоне NO с 4,8±1,7 до 3,6±1,6 ед. Вуда (p<0,001) и на фоне ИИ — с 4,9±2 до 3,1±1,4 ед. Вуда (p<0,001). На фоне NO общее периферическое сопротивление сосудов (ОПСС) и артериальное давление (АД) не изменялись, в то время как ИИ снижал ОПСС с 1772±495 до 1445±444 дин·сек·см⁻⁵ (p<0,001) и АДср. с 79,7±10 до 74,8±11,5 мм рт.ст. (p<0,001). NO вызывал объемную перегрузку ЛЖ: давление заклинивания легочной артерии (ДЗЛА) увеличилось с 19,6±6,5 до 21,2±7,9 мм рт.ст. (p=0,038), напротив, ИИ снижал ДЗЛА с 20,2±6,5 до 18,7±6,6 мм рт.ст. (p<0,001). Увеличение пред- и постнагрузки на фоне ингаляции NO приводило к снижению индекса ударного объема (ИУО) с 23,8±7,9 до 22,4±6,3 мл/м² (p=0,023). В свою очередь, ИИ увеличивал ИУО с 26,2±7,2 до 30,7±8,7 мл/м² (p<0,001).

Заключение. У пациентов с выраженной систолической дисфункцией ЛЖ ИИ, в отличие от NO, положительно влиял на поврежденный левый желудочек.

Российский кардиологический журнал 2017, 12 (152): 97–103
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-12-97-103>

Ключевые слова: легочная гипертензия, илоprost, оксид азота, сердечная недостаточность.

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

Баутин А. Е.* — д.м.н., доцент, зав. НИЛ анестезиологии и реаниматологии, Яковлев А. С. — зав. отделением анестезиологии-реанимации с ПРИТ № 1 ЛРК, Заяшников С. В. — к.м.н., с.н.с. НИЛ анестезиологии и реаниматологии, врач-анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии-реанимации с ПРИТ № 1 ЛРК, Ташханов Д. М. — врач-анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии-реанимации с ПРИТ № 2 ГКК, Маричев А. О. — зав. отделением анестезиологии-реанимации с ПРИТ № 7 ГКК, ассистент кафедры анестезиологии и реаниматологии, Федотов П. А. — к.м.н., зав. НИЛ высокотехнологичных методов лечения сердечной недостаточности, Борцова М. А. — зав. кардиологическим отделением № 8, Сазонова Ю. В. — м.н.с. НИЛ торакальной хирургии, врач-кардиолог кардиологического отделения № 8, Сухова И. В. — к.м.н., с.н.с. НИЛ клинической ангиологии, Титова И. Э. — зав. кардиологическим отделением № 3 ЛРК, Симоненко М. А. — м.н.с. НИЛ кардиопульмонального тестирования, Ситникова М. Ю. — д.м.н., профессор, зав. НИЛ хронической сердечной недостаточности, Новиков В. К. — д.м.н., профессор, профессор кафедры хирургических болезней, Моисеева О. М. — д.м.н., заместитель директора института сердца и сосудов, зав. НИО некоронарогенных заболеваний сердца.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
 abautin@mail.ru

АД — артериальное давление, ДЗЛА — давление заклинивания легочной артерии, ДЛАСр. — среднее давление в легочной артерии, ИВЛ — искусственная вентиляция легких, ИУО — индекс ударного объема, ИИ — ингаляционный илоprost, ЛГ — легочная гипертензия, ЛЖ — левый желудочек, ЛСС — легочное сосудистое сопротивление, ОАРИТ — отделение анестезиологии-реанимации и интенсивной терапии, ОПСС — общее периферическое сосудистое сопротивление, ТС — трансплантация сердца, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, NO — оксид азота.

Рукопись получена 28.02.2017

Рецензия получена 21.05.2017

Принята к публикации 14.06.2017

COMPARISON OF HEMODYNAMIC EFFECTS OF INHALATORY ILOPROST AND NITRIC OXIDE IN PATIENTS WITH SEVERE LEFT VENTRICLE DYSFUNCTION

Bautin A. E., Yakovlev A. S., Zayashnikov S. V., Tashkhanov D. M., Marichev A. O., Fedotov P. A., Bortsova M. A., Sazonova Yu. V., Sukhova I. V., Titova I. E., Simonenko M. A., Sitnikova M. Yu., Novikov V. K., Moiseeva O. M.

Aim. To compare the effect of nitric oxide (NO) and inhalatory iloprost (IIP) on the hemodynamics of pulmonary hypertension patients, associated with severe systolic dysfunction of the left ventricle (LV).

Material and methods. A retrospective description research performed, of the results of 158 consequently done tests for reversibility of pulmonary hypertension with NO and IIP in 124 candidates for cardiac transplantation, with pulmonary vascular resistance (PVR) more than 2,5 units of Wood. Totally, 32 females and 92 males investigated (mean age 48,9±11,2 y.o.) with heart failure (HF) of ischemic (n=59) and non-coronary (n=65) origin, with the LF ejection fraction 22,5±5,2%. Inhalation of NO in 80 ppm concentration was applied in 47 cases (39 patients), IIP with dosage 20 mcg — in 111 cases (93 patients). Pressure measurement in pulmonary artery (PA) and hemodynamics parameters was done with Swan-Ganz catheter. The data presented as the mean ± standard deviation.

Results. Decrease of the mean pressure in PA was noted: at NO from 34,7±8,4 to 32,7±9,7 mmHg (p=0,015), IIP from 36,7±10 to 31,1±9,2 mmHg (p<0,001). Pulmonary resistance decreased at NO from 4,8±1,7 to 3,6±1,6 Wood units (p<0,001) and IIP — from 4,9±2 to 3,1±1,4 Wood units (p<0,001). With NO, total peripheral vascular resistance (TPVR) and blood pressure (BP) did not change, but IIP decreased TPVR from 1772±495 to 1445±444 dyn·sec·cm⁻⁵ (p<0,001) and BPav from 79,7±10 to 74,8±11,5 mmHg (p<0,001). NO caused mild overload on the LV: PA wedge pressure increased from 19,6±6,5 to 21,2±7,9 mmHg (p=0,038), contrary, IIP decreased wedge pressure from 20,2±6,5 to 18,7±6,6 mmHg (p<0,001). Increase of pre- and postload at NO inhalation led to decrease of the stroke volume index (SVI) from 23,8±7,9 to 22,4±6,3 mL/m² (p=0,023). And IIP increased SVI from 26,2±7,2 to 30,7±8,7 mL/m² (p<0,001).

Conclusion. In patients with severe systolic dysfunction of the LV, IIP (contrary to NO) positively influenced the injured LV.

Russ J Cardiol 2017, 12 (152): 97–103

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-12-97-103>

Key words: pulmonary hypertension, iloprost, nitric oxide, heart failure.

Federal Almazov North-West Medical Research Centre of the Ministry of Health, Saint-Petersburg, Russia.

Повышение давления в малом круге кровообращения закономерно сопровождается систолическую дисфункцию левого желудочка (ЛЖ) и, в соответствии с современной классификацией, относится ко второму типу легочной гипертензии (ЛГ) [1]. Главной причиной ЛГ в этом случае является увеличение конечно-диастолического давления с развитием левопредсердной и легочной венозной гипертензии. По мере прогрессирования сердечной недостаточности (СН) дополнительно к описанному посткапиллярному пассивному компоненту развивается активный прекапиллярный, связанный с эндотелиальной дисфункцией, которая проявляется снижением продукции основной вазодилаторной субстанции оксида азота (NO) и ростом продукции вазоконстрикторной субстанции эндотелина-1 [1, 2]. По мере прогрессирования левожелудочковой СН доля больных с прекапиллярным компонентом ЛГ увеличивается. Так, среди кандидатов на трансплантацию сердца (ТС), находившихся на лечении в СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова, у 67,8% был отмечен повышенный (более 2,5 ед. Вуда) уровень легочного сосудистого сопротивления (ЛСС) [3]. До определенного времени вазоконстрикция артерий и артериол малого круга кровообращения остается обратимой и разрешается при коррекции левожелудочковой недостаточности. Однако постепенно пролиферация интимы и гипертрофия/гиперплазия меди трансформируют функциональный характер прекапиллярной гипертензии в морфологический, делая ее необратимой [2].

В настоящее время установлено, что ЛГ значительно утяжеляет течение хронической СН и является независимым фактором риска экстренных госпитализаций и летальности [1, 2].

Методы коррекции посткапиллярной пассивной ЛГ при систолической дисфункции ЛЖ хорошо известны и утверждены в международных руководствах [1]. Эти подходы направлены на снижение преднагрузки ЛЖ и предполагают применение диуретиков, ингибиторов АПФ и, в случае острой декомпенсации, венозных вазодилаторов. В меньшей степени разработаны аспекты коррекции ЛГ на стадии формирования активного прекапиллярного компонента, в частности, вопрос о возможности применения вазодилаторов малого круга у пациентов с хронической СН. Использование этих препаратов имеет серьезные ограничения, которые обусловлены как особенностями их фармакодинамики в условиях выраженной систолической дисфункции ЛЖ, так

и отрицательной оценкой результатов их применения с позиций доказательной медицины.

Патофизиологическим обоснованием опасности назначения вазодилаторов малого круга пациентам с ЛГ, ассоциированной с хронической СН, стало положение, о том, что эти препараты, снижая сосудистое сопротивление легких, увеличивают объемную нагрузку на поврежденный ЛЖ [2]. В клинических условиях была продемонстрирована возможность декомпенсации СН и развития кардиогенного отека легких на фоне такой терапии [4, 5]. Вероятно, эти гемодинамические последствия отчасти стали причиной отрицательных результатов рандомизированных клинических исследований эффективности применения различных вазодилаторов малого круга у пациентов с ЛГ, ассоциированной с заболеваниями левых отделов сердца [6–8]. Основываясь на указанных обстоятельствах, Европейское общество кардиологов не рекомендует назначение препаратов для специфической терапии легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) пациентам с ЛГ, ассоциированной с заболеваниями левых отделов сердца [1]. Закономерно, в инструкциях по применению препаратов для специфической терапии ЛАГ, разрешенных на территории РФ, СН с давлением заклинивания легочной артерии (ДЗЛА) более 15 мм рт.ст. или застоем в легких указывается как противопоказание или состояние, требующее тщательного мониторингового контроля при назначении этих препаратов.

Учитывая то, что вазодилаторы малого круга различаются по своим фармакодинамическим и фармакокинетическим характеристикам, а гемодинамический профиль пациентов с ХСН может иметь существенные индивидуальные особенности, активный поиск возможных подходов к применению вазодилаторов малого круга при хронической СН продолжается. Примером могут служить проходящие в настоящее время многоцентровые рандомизированные исследования эффективности силденафила (SilHF, NCT01616381) и мацитентана (MELODY-1, NCT02070991) у пациентов с ЛГ, ассоциированной с дисфункцией ЛЖ.

Дальнейшее развитие вышеуказанного направления терапии хронической СН требует детального изучения изменений внутрилегочной и системной гемодинамики под воздействием различных вазодилаторов, при этом, особую ценность имеют исследования, основанные на катетеризации легочной артерии с прямым измерением показателей. Вариан-

том подобного подхода может быть анализ результатов тестов на обратимость ЛГ, выполняемых с применением различных вазодилататоров малого круга у кандидатов на ТС. Так как состояние легочного кровотока является критическим фактором при решении вопроса о возможности выполнения ТС, катетеризация малого круга признана обязательной процедурой перед включением реципиента в лист ожидания [9]. При выявлении признаков активной прекапиллярной ЛГ, для определения ее фиксированного характера рекомендуется проведение теста на обратимость [9]. Необходимо отметить, что в настоящее время не существует международных руководств по методике выполнения теста на обратимость ЛГ у кандидатов на ТС, что позволяет использовать для этой цели различные вазодилататоры малого круга с возможностью последующего сравнительного анализа их гемодинамических эффектов.

Цель: в условиях вазореактивного теста сравнить эффекты оксида азота и ингаляционной формы илопроста (ИИ) на гемодинамику большого и малого круга кровообращения у пациентов с ЛГ, ассоциированной с выраженной систолической дисфункцией ЛЖ.

Материал и методы

На основе анализа данных, представленных в медицинской документации, проведено ретроспективное описательное исследование результатов 158 последовательно выполненных тестов на обратимость ЛГ с применением NO и ИИ у 124 кандидатов на ТС. Тесты на обратимость ЛГ проводились перед включением пациентов в лист ожидания ТС в соответствии с утвержденным в нашем учреждении внутренним протоколом, разработанным на основе международных клинических рекомендаций [9]. У всех пациентов имела СН с низкой фракцией выброса ЛЖ (СН-нФВ), которая соответствовала III–IV ФК по NYHA и ЛГ с ЛСС более 2,5 ед. Вуда. Средний показатель фракции выброса ЛЖ (ФВ ЛЖ) составлял $22,5 \pm 5,2\%$ (11–33%). СН-нФВ имела ишемический ($n=59$) и некоронарогенный ($n=65$) генез. Средний возраст реципиентов составил $48,9 \pm 11,2$ года. В исследование были включены 32 женщины и 92 мужчины.

Катетеризацию правых отделов сердца проводили по стандартной методике с использованием катетера Сван-Ганца. Мониторное наблюдение, манометрию и расчет показателей центральной гемодинамики осуществляли с помощью системы Datex Ohmeda S/5 (GE Healthcare, США). Сердечный выброс измеряли методом репульмональной термодилуции или с применением метода Фика.

У 39 пациентов в 47 тестах на обратимость ЛГ применялся NO (группа NO). Проводилась 20-минутная ингаляция через герметичную лицевую маску с концентрацией в дыхательной смеси 80 ppm. NO пода-

вали в дыхательный контур аппарата Drager Savina (Drager, Германия) с помощью установки NOxBOX (Bedfont, Великобритания), во время ингаляции сохранялось спонтанное дыхание с FiO_2 0,21, положительное давление в контуре не использовали. На фоне продолжения ингаляции повторно измеряли показатели системной и внутрилегочной гемодинамики.

В 111 наблюдениях, у 93 пациентов, применяли ИИ (Вентавис, Bayer). Для подачи 20 мкг препарата использовали ультразвуковые ингаляторы Omron NE-U22-E (Omron, Япония) или Aerogen Solo (Aerogen, Ирландия). Показатели гемодинамики оценивали через 15 мин после окончания ингаляции ИИ. Указанные наблюдения были объединены в группу ИИ. Восемью пациентам из этой группы при первичном обследовании перед включением в лист ожидания выполнялся тест на обратимость с применением NO, а в ходе плановых исследований во время ожидания донорского органа — с использованием ИИ.

Статистический анализ проведен с помощью пакета Statistica 7.0 (Statsoft Inc., США). Нормальный характер распределения полученных данных проверяли с помощью теста Шапиро-Уилка. Для оценки результатов назначения вазодилататоров использовали t-тест для связанных выборок. При сравнении показателей двух групп применяли t-тест для независимых выборок. Сравнение качественных показателей проводили с помощью точного критерия Фишера. Для выявления связи между величинами применяли корреляционный анализ, построение диаграмм рассеяния и определение уравнения регрессии. Критическим уровнем значимости считали $p=0,05$. Данные представлены в виде: среднее \pm стандартное отклонение ($M \pm \sigma$).

Результаты

Как следует из данных, представленных в таблице 1, группы были сопоставимы по возрасту, тяжести СН, исходным значениям среднего давления в легочной артерии (ДЛАСр.) и ЛСС. Статистически значимых различий по указанным параметрам обнаружено не было.

Влияние вазодилататоров на показатели гемодинамики малого круга кровообращения. Оба вазодилататора вызывали значимое снижение ДЛАСр., транспульмонального градиента (ТПГ) и ЛСС (табл. 2).

Выполненный анализ выявил различия в эффективности снижения ДЛА и сопротивления малого круга при использовании изучаемых вазодилататоров. Снижение ЛСС более чем на 20% от исходного уровня чаще достигалось при назначении ИИ. Кроме того, при использовании этого вазодилататора абсолютные величины снижения ДЛАСр. и ЛСС были выше, чем при применении NO (табл. 3).

Таблица 1

Основные сведения об исходном состоянии пациентов перед назначением вазодилаторов малого круга (M ± σ)

Показатель	Группа NO 39 пациентов, 47 тестов на обратимость ЛГ	Группа ИИ 93 пациента, 111 тестов на обратимость ЛГ
Возраст, лет	48,3±12,1	49,2±10,8
Мужчины/женщины	27/12	71/22
ИБС/ДКМП	18/21	45/48
Фракция выброса левого желудочка, %	22,8±5,6	22,3±5,3
Пиковое потребление кислорода, мл/мин/кг	11,8±2,9	11,3±2,2
ДЛАср., мм рт.ст.	34,7±8,4	36,7±10
ЛСС, ед. Вуда	4,8±1,7	4,9±2

Таблица 2

Изменения показателей гемодинамики малого круга кровообращения при ингаляции вазодилаторов (M±σ)

Показатель	Группа	Исходно	При ингаляции вазодилатора	t — тест для связанных выборок
ДЛАср, мм рт.ст.	NO	34,7±8,4	32,7±9,7	p=0,015
	ИИ	36,7±10	31,1±9,2	p<0,001
ДЗЛА, мм рт.ст.	NO	19,6±6,5	21,2±7,9	p=0,038
	ИИ	20,2±6,5	18,7±6,6	p<0,001
ТПГ, мм рт.ст.	NO	14,6±5	11,6±3,9	p<0,001
	ИИ	16,5±6,2	12,3±4,8	p<0,001
ЛСС, ед. Вуда	NO	4,8±1,7	3,6±1,6	p<0,001
	ИИ	4,9±2	3,1±1,4	p<0,001

Таблица 3

Сравнение эффективности снижения среднего давления в легочной артерии и ЛСС при ингаляции вазодилаторов малого круга

Показатель	Группа NO, n=47	Группа ИИ, n=111	Точный критерий Фишера/ Манн-Уитни тест
Величина снижения ДЛАср., мм рт.ст.	1,9±5,2	5,7±5,8	p=0,01
Число случаев снижения ДЛАср на 20% и более, n (%)	11 (23,4%)	38 (34,2%)	p=0,123
Величина снижения ЛСС, ед. Вуда	1,2±1,5	1,7±1,4	p=0,014
Число случаев снижения ЛСС на 20% и более, n (%)	26 (55,3%)	87 (78,4%)	p=0,004

Влияние вазодилаторов на показатели гемодинамики большого круга кровообращения и производительность ЛЖ. Мы обнаружили выраженные различия в воздействии изучаемых вазодилаторов на гемодинамику большого круга.

Ингаляция NO не сопровождалась значимыми изменениями в уровне общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС). Напротив, при использовании ИИ ОПСС значимо снижалось (рис. 1). Поскольку ОПСС является мерой постнагрузки для ЛЖ, снижение системного сосудистого сопротивления должно рассматриваться как положительный фактор для пациентов с СН-нФВ. Неблагоприятным последствием уменьшения сопротивления большого круга было снижение среднего артериального давления (АДср.) с 79,7±10 до 74,8±11,5 мм рт.ст. (p<0,001). В 15 случаях наблюдались кратковременные эпизоды артериальной гипотонии со снижением систолического давления менее 90 мм рт.ст. На фоне

ингаляции NO статистически значимых различий АДср. не обнаружено (77±9,4 мм рт.ст. до теста и 78,7±9,9 мм рт.ст. при ингаляции).

По-разному изучаемые вазодилаторы влияли на преднагрузку ЛЖ. Ингаляция NO вызывала значимое повышение ДЗЛА, что свидетельствовало о перегрузке поврежденного ЛЖ объемом. При ингаляции ИИ ДЗЛА, напротив, значимо снижалось (рис. 2).

Различия между NO и ИИ в воздействии на системную гемодинамику не ограничились разнонаправленными влияниями на пред- и постнагрузку ЛЖ. Было обнаружено значимое увеличение индекса ударного объема (ИУО), характеризующего производительность ЛЖ, на фоне ингаляции ИИ. Применение NO приводило к противоположному эффекту — ударный объем ЛЖ значимо снижался (рис. 3).

Таким образом, выполненные исследования продемонстрировали однонаправленные влияния NO и ИИ на малый круг кровообращения. В то же время,

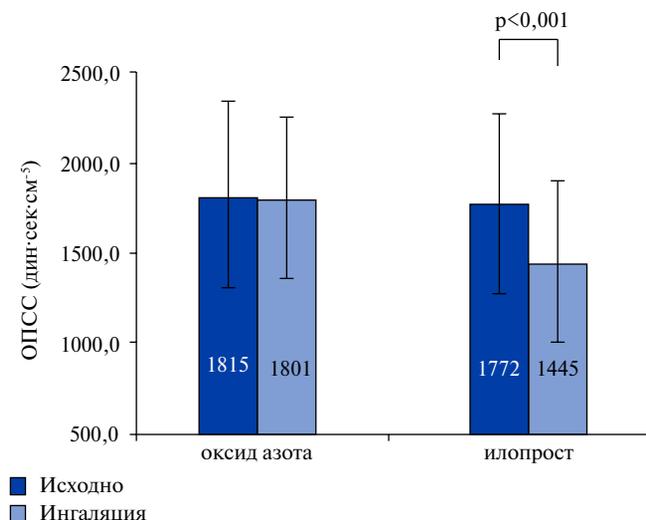


Рис. 1. Изменение сопротивления сосудов большого круга на фоне ингаляции различных вазодилаторов малого круга кровообращения.

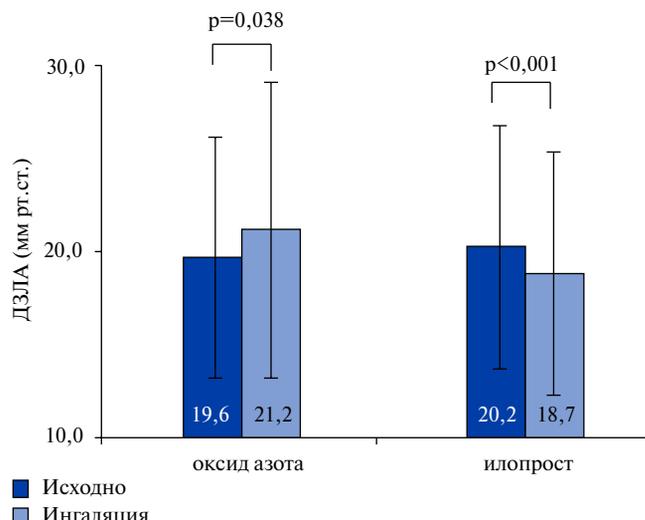


Рис. 2. Влияние изучаемых вазодилаторов малого круга на преднагрузку ЛЖ.

воздействие изучаемых вазодилаторов на большой круг в значительной степени различалось. Причем, если при ингаляции NO была подтверждена перегрузка преднагрузкой, ухудшающая функциональное состояние ЛЖ и ведущая к снижению его производительности, то назначение ИИ, напротив, приводило к благоприятным изменениям — снижению постнагрузки и увеличению ударного объема.

Обсуждение

Впервые продемонстрированная в клинических условиях в конце прошлого века перегрузка объемом поврежденного ЛЖ при ингаляции NO [4, 5] послужила патофизиологическим обоснованием для запрета регулярного применения вазодилаторов малого круга у пациентов с СН-нФВ и повышенным давлением в левом предсердии. Подобные данные, указывающие на рост ДЗЛА и снижение производительности сердца при назначении NO, были получены и в нашем исследовании (рис. 2, рис. 3). В то же время, ИИ — вазодилатор, который считается высокоселективным для малого круга при ингаляционном введении, — продемонстрировал не только отсутствие объемной перегрузки, но и рост производительности ЛЖ (рис. 2, рис. 3). Выполненное ранее Sablotzki A, et al. на выборке из 14 пациентов подобное сравнительное исследование показало похожие результаты, однако авторы не выявили причин различий в гемодинамических эффектах NO и ИИ [10]. В отличие от указанной работы, мы обнаружили значительную разницу в воздействии NO и ИИ на ОПСС (рис. 1), с которой и связываем разнонаправленные влияния на функцию ЛЖ.

Хорошо известно, что постнагрузка, во многом определяемая сопротивлением сосудистого русла

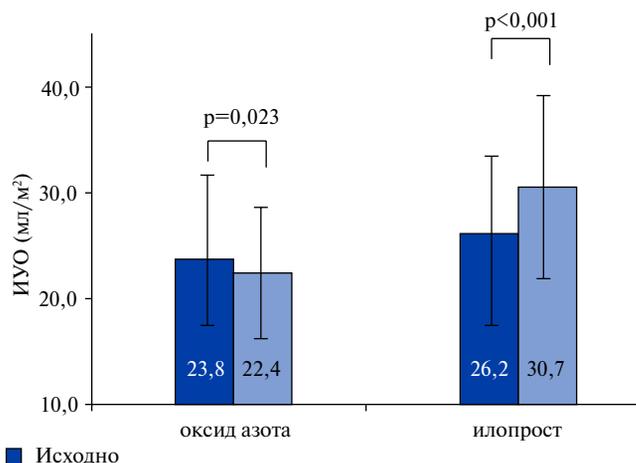


Рис. 3. Изменение производительности ЛЖ на фоне ингаляции различных вазодилаторов малого круга кровообращения.

большого круга, является важнейшей детерминантой производительности ЛЖ. По нашему мнению, именно снижение ОПСС было основной причиной увеличения ударного объема при ингаляции ИИ. Указанное предположение подтверждается выявленной отрицательной взаимосвязью с коэффициентом корреляции $-0,86$ между изменениями ОПСС и ИУО (рис. 4). Это свидетельствует о том, что чем выраженнее на фоне ингаляции ИИ снижалось сопротивление большого круга, а соответственно, и постнагрузка для ЛЖ, тем больше возрастал его выброс.

Вероятно, при ингаляции ИИ поврежденный ЛЖ мог эффективно функционировать в условиях вазоплегии малого круга с закономерным ростом объемной нагрузки именно вследствие значимого снижения постнагрузки и увеличения производительности.

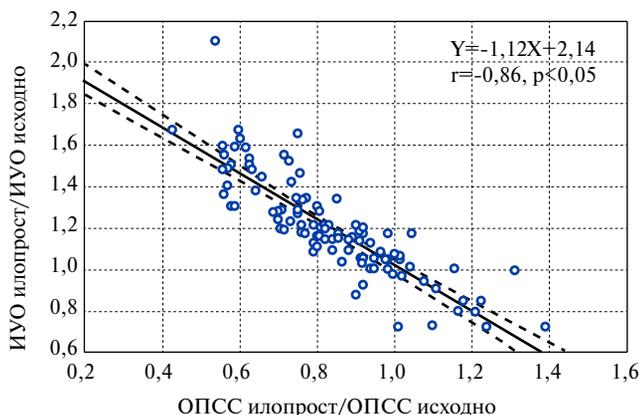


Рис. 4. Взаимосвязь между изменениями ударного объема ЛЖ и изменениями сосудистого сопротивления большого круга при ингаляции ИИ. Значимая отрицательная корреляция с коэффициентом $-0,86$.

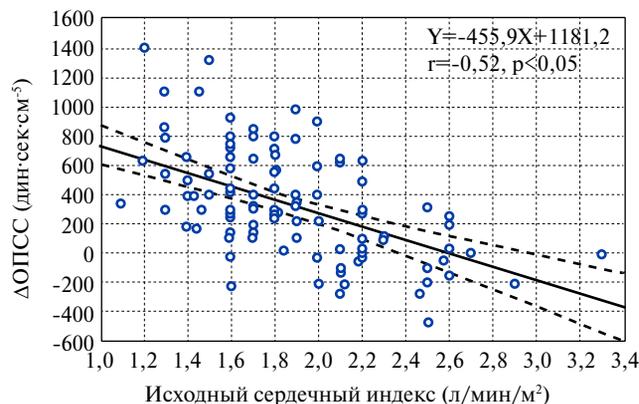


Рис. 5. Выявленная взаимосвязь между исходным сердечным индексом и изменениями сосудистого сопротивления большого круга при ингаляции ИИ. Значимая отрицательная корреляция с коэффициентом $-0,52$.

Не было обнаружено увеличения ДЗЛА, напротив, этот показатель снижался (рис. 2).

Примечательно то, что в первых исследованиях гемодинамических эффектов ингаляции ИИ у пациентов с систолической дисфункцией ЛЖ никакого влияния на сопротивление большого круга и АД обнаружено не было [10], что, возможно, было связано с применением пневматических небулайзеров и малым проникновением препарата в системный кровоток. Впервые значимое снижение ОПСС при ингаляции ИИ пациентам с систолической дисфункцией ЛЖ показали Sablotzki A, et al. (2006). В этом исследовании авторы стали использовать ультразвуковой небулайзер с высокой производительностью и эффективной доставкой препарата в альвеолы, что обеспечивало попадание ИИ не только в легочный, но и в системный кровоток [11]. Однако, даже при использовании ультразвуковых небулайзеров, артериальная гипотония и снижение ОПСС считаются малохарактерными при ингаляции ИИ пациентам с первичной ЛАГ [12]. Мы предполагаем, что причиной быстрого и значимого попадания препарата в большой круг может быть низкий минутный объем кровообращения у пациентов с СН-нФВ. Для проверки данной гипотезы мы изучили взаимосвязь между системным влиянием препарата (разницей между исходным ОПСС и ОПСС на фоне ингаляции ИИ (Δ ОПСС)) и исходным сердечным индексом пациентов. Была обнаружена отрицательная корреляция с коэффициентом $-0,52$ (рис. 5), свидетельствующая о более значимом воздействии ИИ на артериальное русло у пациентов с исходно меньшим сердечным индексом.

Наша гипотеза об увеличении производительности сердца на фоне ингаляции ИИ у пациентов с СН-нФВ вследствие снижения постнагрузки согласуется с мнением других авторов [11]. Однако существует альтернативная точка зрения, согласно которой у ИИ

есть прямое инотропное действие. В конце прошлого века в экспериментах на культурах кардиомиоцитов новорожденных крыс был показан опосредованный простагландинами рост содержания цАМФ и внутриклеточного кальция [13], а также увеличение содержания цАМФ и повышение частоты сокращений кардиомиоцитов при введении экзогенного простаглицлина [14]. В 2005г Kemming G, et al. продемонстрировали в эксперименте на свиньях увеличение контрактильности ЛЖ при ингаляции ИИ [15]. В клинических условиях, в том числе у пациентов с СН-нФВ, прямые инотропные эффекты ИИ до настоящего времени не исследовались. Учитывая представленные выше данные, мы не можем отрицать возможности подобного инотропного эффекта при ингаляции ИИ в исследуемой группе пациентов, однако в большей степени склоняемся к тому, что основной причиной повышения производительности ЛЖ было значимое снижение его постнагрузки в условиях увеличения объема наполнения за счет снижения сопротивления малого круга кровообращения.

Проведенное исследование показало, что два препарата из одной фармакологической группы вазодилаторов малого круга в условиях острого медикаментозного теста могут иметь противоположное влияние на поврежденный ЛЖ. В то время как назначение оксида азота было небезопасным ввиду объемной перегрузки и снижения производительности сердца, ингаляция ИИ оказалась благоприятной, так как разгружала ЛЖ и увеличивала его выброс. Примечательно то, что вероятной причиной подобного положительного воздействия ИИ стал его побочный, по своей сути, эффект — снижение сосудистого сопротивления большого круга кровообращения. Анализ доступных источников литературы показывает, что другой вазодилатор малого круга, силденафил, успешно применяется для снижения давления в легочной артерии

и сопротивления малого круга кровообращения у кандидатов на ТС [16, 17]. Возможно, относительная безопасность силденафила для пациентов с хронической СН обусловлена тем, что его гемодинамический профиль достаточно близок к ИИ и проявляется положительными изменениями, подобными обнаруженным в нашем исследовании.

Заключение

1. При наличии активного прекапиллярного компонента ЛГ, ассоциированной с систолической дисфункцией ЛЖ, ИИ более эффективно, чем НО, снижает давление в легочной артерии и ЛСС.

2. Оксид азота и ИИ имеют противоположное влияние на состояние ЛЖ при его систолической дисфункции. Ингаляция оксида азота приводит к объемной перегрузке и снижению производительности поврежденного ЛЖ, что проявляется в повышении ДЗЛА и снижении ударного объема. Напро-

тив, ингаляция ИИ сопровождается повышением производительности ЛЖ без признаков его объемной перегрузки, что проявляется ростом ударного объема на фоне снижения ДЗЛА.

3. Наиболее вероятной причиной повышения производительности сердца при ингаляции ИИ пациентам с СН-нФВ является снижение постнагрузки вследствие уменьшения сосудистого сопротивления большого круга кровообращения.

Ограничения исследования. Представленные результаты нельзя экстраполировать на длительную терапию вазодилататорами малого круга у всех пациентов с систолической дисфункцией ЛЖ, поскольку в исследование были включены больные с тяжелой СН-нФВ (ФВЛЖ в выборке составляла от 11 до 33%). Кроме того, необходимо учитывать, что описанные изменения гемодинамики по сути своей являются следствием острого фармакологического теста.

Литература

- Galiè N, Humbert M, Vachiery J, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J* 2016; 37: 67-119.
- Guazzi M, Galie N. Pulmonary hypertension in left heart disease. *Eur Respir Rev* 2012; 21: 338-46.
- Yakovlev AS, Bautin AE, Tashhanov DM, et al. About mechanisms of the hemodynamic effects of pulmonary vasodilators in patients with left ventricular systolic dysfunction. In: *Translational Medicine*. Ed. E. V. Shlyakhto. 2nd Ed. St. Petersburg; 2015: 618-35. (In Russ.) Яковлев А. С., Баутин А. Е., Ташханов Д. М. и др. О механизмах гемодинамических эффектов вазодилаторов малого круга у пациентов с систолической дисфункцией левого желудочка. В кн: *Трансляционная медицина*. Под ред. Е. В. Шлякто. Изд. 2-е. СПб; 2015. с. 618-35.
- Bocchi EA, Bacal F, Auler JO, et al. Inhaled nitric oxide leading to pulmonary edema in stable severe heart failure. *Am J Cardiol*. 1994; 74: 70-2.
- Loh E, Stampler J, Hare J, et al. Cardiovascular effects of inhaled nitric oxide in patients with left ventricular dysfunction. *Circulation* 1994; 90: 2780-85.
- Packer M. Multicentre, double-blind, placebo-controlled study of long-term endothelin blockade with bosentan in chronic heart failure — results of the REACH-1 trial. *Circulation* 1998; 98: 1-3.
- Kalra PR, Moon JC, Coats AJ. Do results of the ENABLE (Endothelin Antagonist Bosentan for Lowering Cardiac Events in Heart Failure) study spell the end for non-selective endothelin antagonism in heart failure? *Int J Cardiol* 2002; 85: 195-97.
- Redfield MM, Chen HH, Borlaug BA, et al. Effect of phosphodiesterase-5 inhibition on exercise capacity and clinical status in heart failure with preserved ejection fraction: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013; 309: 1268-77.
- Mehra M, Kobashigawa J, Starling R, et al. Listing criteria for heart transplantation: International society for heart and lung transplantation guidelines for the care of cardiac transplant candidates — 2006. *J Heart Lung Transplant* 2006; 25: 1024-42.
- Sablitzki A, Hentschel T, Gruenig E, et al. Hemodynamic effects of inhaled aerosolized iloprost and inhaled nitric oxide in heart transplant candidates with elevated pulmonary vascular resistance. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002; 22: 746-52.
- Sablitzki A, Hentschel T, Hofmann S, et al. Inhaled aerosolized iloprost in the evaluation of heart transplant candidates-experiences with 45 cases. *J Clin Anesth* 2006; 18: 108-13.
- Gomberg-Maitland M, Olschewski H. Prostacyclin therapies for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *European respiratory journal*. 2008; 31: 881-901.
- Rebsamen MC, Church DJ, Morabito D, et al. Role of cAMP and calcium influx in endothelin-1-induced ANP release in rat cardiomyocytes. *Am J Physiol* 1997; 273: E922-31.
- Church DJ, Van der Bent V, Vallotton MB, et al. Role of prostaglandin-mediated cyclic AMP formation in protein kinase C-dependent secretion of atrial natriuretic peptide in rat cardiomyocytes. *Biochem J* 1994; 303: 217-25.
- Kemming G, Kisch-Wedel H, Flondor M, et al. Improved ventricular function during inhalation of PGI(2) aerosol partly relies on enhanced myocardial contractility. *Eur Surg Res* 2005; 37: 9-17.
- De Santo LS, Romano G, Maiello C, et al. Pulmonary artery hypertension in heart transplant recipients: how much is too much? *Eur J Cardiothorac Surg* 2012; 42: 864-9.
- Pons J, Leblanc M, Bernier M, et al. Effects of chronic sildenafil use on pulmonary hemodynamics and clinical outcomes in heart transplantation. *JHLT* 2012; 31: 1281-87.

ПУЛЬСУРЕЖАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ ГИПЕРТРОФИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИИ (ДВА КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЯ)

Крылова Н. С.^{1,2}, Ковалевская Е. А.^{1,2}, Потешкина Н. Г.^{1,2}, Мершина Е. А.³, Синицын В. Е.³, Соничева Н. А.⁴, Monserrat L.⁴

Представлены 2 клинических наблюдения больных с гипертрофической кардиомиопатией с индивидуальным подбором пульсурежающей терапии. Пациентам последовательно назначались бисопролол и ивабрадин (Кораксан[®], “Лаборатории Сервье”, Франция) с проведением сравнительной оценки эффективности препаратов с помощью комплексного обследования, включающего ЭхоКГ, тесты с физической нагрузкой, суточное мониторирование ЭКГ и АД.

Российский кардиологический журнал 2017, 12 (152): 104–112
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-12-104-112>

Ключевые слова: гипертрофическая кардиомиопатия, бисопролол, ивабрадин, стрессэхокардиография.

¹ФГБОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия; ²ГБУЗ Городская клиническая больница № 52 ДЗМ, Москва, Россия; ³ФГАУ Лечебно-реабилитационный центр Минздрава России, Москва, Россия; ⁴Генетическая лаборатория HealthInCode, Ля Корунья, Испания.

Крылова Н. С.* — к. м. н., доцент кафедры общей терапии факультета дополнительного профессионального образования, Ковалевская Е. А. — врач-кардио-

лог, заведующая 2-м кардиологическим отделением, Потешкина Н. Г. — д. м. н., профессор, зав. кафедрой общей терапии факультета дополнительного профессионального образования, Мершина Е. А. — к. м. н., доцент, зав. отделением томографии, Синицын В. Е. — д. м. н., профессор, руководитель центра лучевой диагностики, Соничева Н. А. — врач-кардиолог, сотрудник научного комитета, Monserrat L. — директор.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
krylova_n@list.ru

БАБ — бета-адреноблокаторы, ВСС — внезапная сердечная смерть, ВЭМ — велоэргометрия, ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, МЖП — межжелудочковая перегородка, ПЖ — правый желудочек, ФВ — фракция выброса, ФН — физическая нагрузка, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭхоКГ — эхокардиография, ESC — Европейское общество кардиологов.

Рукопись получена 21.09.2017
 Рецензия получена 22.09.2017
 Принята к публикации 25.09.2017

PULSE REDUCTION IN MANAGEMENT OF HYPERTROPHIC CARDIOMYOPATHY (TWO CLINICAL CASES)

Krylova N. S.^{1,2}, Kovalevskaya E. A.^{1,2}, Poteshkina N. G.^{1,2}, Mershina E. A.³, Sinitsyn V. E.³, Sonicheva N. A.⁴, Monserrat L.⁴

Two clinical cases presented, of the patients with hypertrophic cardiomyopathy and individualized pulse reduction therapy approach. Patients were prescribed consequently bisoprolol and ivabradine (Coraxan[®], “Les Laboratoires Servier”, France) with comparative efficacy assessment by a complex investigation that included EchoCG, exercise tests, 24-hour monitoring of ECG and BP.

Russ J Cardiol 2017, 12 (152): 104–112
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-12-104-112>

Key words: hypertrophic cardiomyopathy, bisoprolol, ivabradine, stress echocardiography.

¹N. I. Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU), Moscow, Russia; ²City Clinical Hospital № 52, Moscow, Russia; ³Center of Treatment and Rehabilitation of the Ministry of Health, Moscow, Russia; ⁴Genetics Laboratory HealthInCode, La Corugna, Spain.

Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) является генетически детерминированным заболеванием, обусловленным наличием мутаций в генах, кодирующих синтез сократительных белков миокарда. Фенотипическое проявление данных мутаций — асимметричная гипертрофия миокарда левого желудочка (ЛЖ) с почти обязательным вовлечением в процесс межжелудочковой перегородки (МЖП) и гистологическим феноменом “disarray” — хаотическое, неправильное расположение гипертрофированных кардиомиоцитов. Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (ESC) от 2014г и рекомендациям Американского общества кардиологов и Американской ассоциации сердца (ACCF/АНА) от 2011г, основу медикаментозной терапии ГКМП составляют препараты с отрицательным хронотропным эффектом — бета-адреноблокаторы (БАБ) и недигидропиридиновые антагонисты каль-

ция (верапамил) (IB) [1-3]. В начале 2000-х годов в клинической практике появился препарат ивабрадин, который благодаря блокаде I_f-каналов синусового узла также уменьшает ЧСС. В 2008г по результатам исследования BEAUTIFUL ивабрадин был включен в российский перечень лекарственных средств, рекомендуемых при хронической ИБС, а после публикации результатов исследования SHIFT появился в рекомендациях по лечению хронической сердечной недостаточности (ХСН) с доказательной базой IаВ [4-9]. Ввиду отсутствия видимых противопоказаний к назначению ивабрадина при ГКМП, исследование его влияния на кардиогемодинамику у больных ГКМП представляет несомненный интерес, что особенно актуально в связи с ограниченным списком лекарственных препаратов, разрешенных к применению при данной патологии.

Представляем два клинических случая с назначением ивабрадина (Кораксан[®], “Лаборатории Сервье”, Франция) больным ГКМП.

Больной Б., 40 лет, предъявлял жалобы на одышку при значительной физической нагрузке (ФН), ноющие боли в левой половине грудной клетки. В анамнезе синкопальное состояние на фоне занятий в тренажерном зале. Эпизодов повышения АД не отмечал. Семейный анамнез не отягощен, случаев внезапной сердечной смерти (ВСС) среди родственников не зафиксировано. При осмотре состояние удовлетворительное. Рост 185 см, вес 81 кг. Кожные покровы обычной окраски и влажности. В легких дыхание везикулярное, хрипы не выслушиваются. ЧДД 18 в мин. Тоны сердца приглушены, шумов нет. Ритм правильный с ЧСС 87 в мин. АД 120/80 мм рт.ст. Живот мягкий, при пальпации безболезненный. Печень не выступает из-под края реберной дуги. Отеков нет. На ЭКГ синусовый ритм. Признаки гипертрофии ЛЖ с нарушением фазы реполяризации — наличием отрицательных Т в I, aVL, V4-V6, двухфазный Т в V2-V3 (рис. 1).

При эхокардиографии (ЭхоКГ) — асимметричная гипертрофия ЛЖ с утолщением МЖП до 19 мм. Толщина задней стенки ЛЖ 10 мм (рис. 2). Полость ЛЖ нормальных размеров с конечно-диастолическим объемом 112 мл. Фракция выброса (ФВ) ЛЖ 60%. Нарушения локальной сократимости ЛЖ не выявлено. Переднезадний размер левого предсердия (ЛП) 35 мм. Признаков внутрижелудочковой обструкции не выявлено. Начальные признаки диастолической дисфункции: E/A 1,1; DT 139 мсек; IVRT 78 мсек.

Генетический тест с исследованием слюны пациента выявил наличие двух мутаций в генах саркомерных белков миокарда. Мутация Arg1712Gln в гене тяжелых цепей бета-миозина (*MYH7*) является патогенной и, по данным литературы, ассоциирована с развитием ГКМП. Мутация Gly490Arg в гене миозинсвязывающего протеина С встречается у <1% контрольной группы и считается недостаточной для того, чтобы самостоятельно вызвать болезнь, но рассценивается как генетический модифицирующий фактор. Таким образом, на основании клинико-инструментального и генетического обследования диагностирована необструктивная ГКМП с признаками ХСН I ст., I-II ФК по NYHA. Пациенту был назначен бисопролол 2,5 мг утром, который в данном случае рассматривается как препарат выбора для уменьшения клинических симптомов заболевания. Через 4 недели проведена оценка эффективности терапии по данным комплексного обследования, включающего ЭхоКГ, ХМ-ЭКГ, суточное мониторирование АД (СМАД), стресс-ЭхоКГ с нагрузкой на велоэргометре. В связи с наличием жалоб на снижение эмоциональной активности, некоторое снижение либидо, мышечную слабость при приеме бисо-

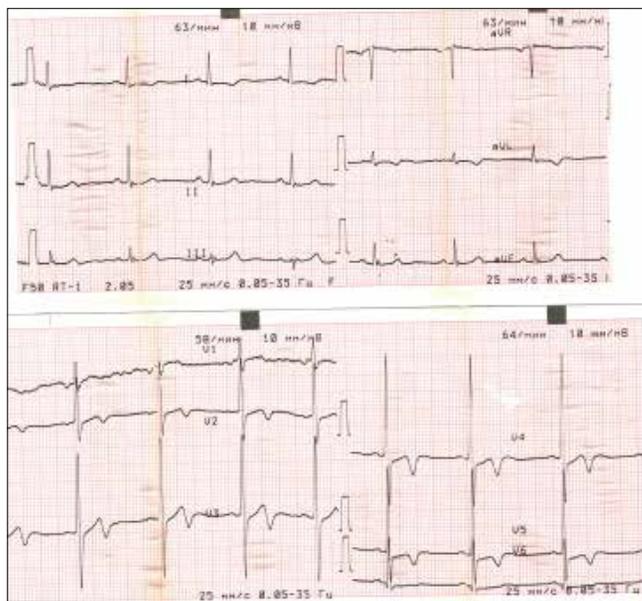


Рис. 1. ЭКГ больного Б., 40 лет.

Примечание: E/e' 3,2. Систолическое давление ПЖ 30 мм рт.ст.



Рис. 2. ЭхоКГ больного Б., 40 лет. Парастеральная позиция по длинной оси ЛЖ.

пролола, пациент переведен на прием ивабрадина (Кораксан[®]) в дозе 5 мг 2 раза в день с повторением обследования через 4 недели. Представляем сравнительную оценку эффективности двух препаратов на основании инструментального комплекса обследований.

При ЭхоКГ на фоне пульсурежающей терапии значимой динамики со стороны объемов сердца и толщины миокарда не зафиксировано. Отмечено улучшение параметров диастолического наполнения ЛЖ и ПЖ до нормальных значений как при приеме бисопролола, так и ивабрадина. Выявлено улучшение показателей продольной диастолической и систолической функции обоих желудочков по данным ТДИ:

Таблица 1

ЭхоКГ больного Б., 40 лет

Параметр	Без терапии	Бисопролол 2,5 мг	Ивабрадин 10 мг
Диастолическая функция ЛЖ			
E/A	0,7	1,4	1,7
IVRT	72	78	72
DT	156	200	156
E/e'	2,8	3,1	3,1
Диастолическая функция ПЖ			
E/A	0,9	1,7	2,1
IVRT	60	56	76
DT	139	278	206
E/e'	3,3	4,0	4,0
Показатели ТДИ			
e' перегородочного отдела ФКМК	10	17	11
a' перегородочного отдела ФКМК	11	22	12
s' перегородочного отдела ФКМК	11	15	15
e' бокового отдела ФКМК	15	22	24
a' бокового отдела ФКМК	8	15	13
s' бокового отдела ФКМК	11	16	14
e' бокового отдела ФКТК	13	17	17
a' бокового отдела ФКТК	17	25	24
s' бокового отдела ФКТК	15	19	17

Таблица 2

Данные ХМ-ЭКГ больного Б., 40 лет

Препарат	Макс. ЧСС, уд./мин	Мин. ЧСС, уд./мин	Средняя ЧСС, уд./мин	НЖЭС, число за сутки	ЖЭС, число за сутки	Депрессия ST
Нет	171	49	66	40	0	-
Бисопролол 2,5 мг	124	43	58	13	0	-
Ивабрадин 10 мг	139	38	59	11	0	-

Таблица 3

Данные ВЭМ больного Б., 40 лет

Препарат	Исх. ЧСС, уд./мин	Исх. АД, мм рт.ст.	Макс. мощность (Вт)	Время нагрузки, мин:сек	Макс. ЧСС, уд./мин	Макс. АД, мм рт.ст.	Болевой синдром
Нет	87	120/80	125	13:57	158	160/100	-
Бисопролол 2,5 мг	56	115/80	150	18:00	133	180/100	-
Ивабрадин 10 мг	60	110/70	150	17:50	153	150/80	-

значимый прирост скоростей диастолического наполнения e' и a', а также систолической скорости s' движения фиброзных колец митрального и трикуспидального клапанов. Таким образом, несмотря на отсутствие изменений структурных показателей сердца и глобальной сократимости ЛЖ обнаружена положительная динамика со стороны диастолической функции ЛЖ, а также продольной систолической и диастолической функции обоих желудочков, измеренной с помощью более чувствительной методики ТДИ (табл. 1).

При ХМ-ЭКГ исходно у больного не выявлено значимых нарушений ритма и проводимости, а также

признаков ишемии миокарда. Терапия бисопрололом и ивабрадином сопровождалась сопоставимым пульсурежающим эффектом (табл. 2).

По данным велоэргометрии (ВЭМ) исходно у пациента выявлена высокая толерантность к ФН с прекращением пробы по причине достижения субмаксимальной ЧСС без клинической симптоматики. Терапия бисопрололом и ивабрадином сопровождалась повышением толерантности к ФН более чем на 1 ступень с увеличением продолжительности ФН примерно на 4 минуты. При этом реакция ЧСС на фоне терапии бисопрололом была замедлена и больной прекратил нагрузку по причине усталости, не достиг-

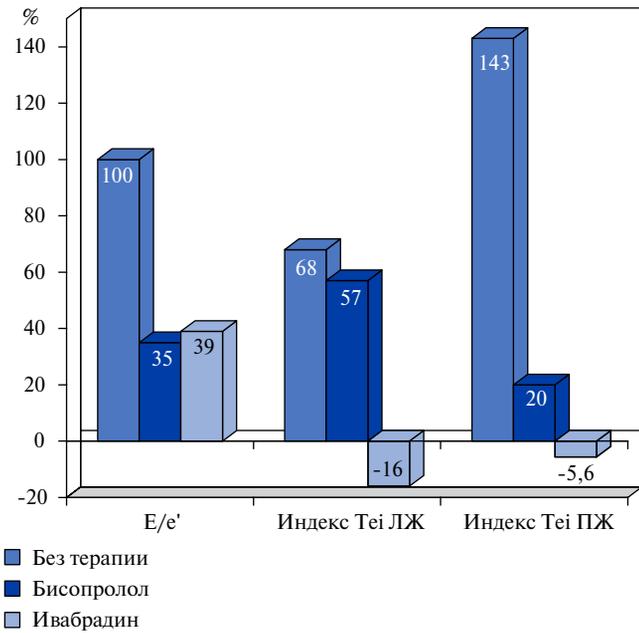


Рис. 3. Динамика показателей при стресс-ЭхоКГ больного М., 40 лет.

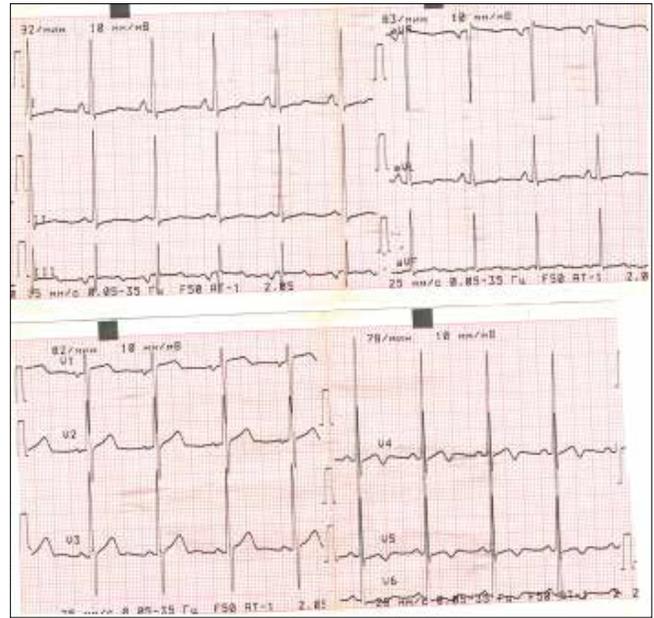


Рис. 4. ЭКГ больной П., 21 год.

нуж субмаксимального пульса. Во время всех трех ВЭМ-проб у больного наблюдалась адекватная реакция АД на ФН. На фоне приема ивабрадина прирост диастолического АД был наименьшим (табл. 3).

При стресс-ЭхоКГ на фоне пульсурежающей терапии бисопрололом и ивабрадином отмечалось снижение прироста показателя E/e' при ФН, что косвенно свидетельствует о менее выраженном увеличении КДД в ЛЖ при нагрузке (рис. 3). Прирост индекса Tei при ФН без терапии свидетельствует о нарастании глобальной дисфункции ЛЖ и ПЖ у больного. На фоне терапии бисопрололом данный прирост был существенно ниже, а терапия ивабрадином сопровождалась даже снижением индекса Tei обоих желудочков. Такая динамика свидетельствует о положительном влиянии обоих препаратов на глобальную функцию желудочков сердца при ФН у больного ГКМП.

Хотя средние суточные показатели АД по данным СМАД на фоне медикаментозной терапии значимо не различались — 120/69 мм рт.ст. на фоне бисопролола и 125/74 мм рт.ст. на фоне ивабрадина, лечение бисопрололом сопровождалось более низкими значениями АД в течение суток с эпизодами понижения диастолического АД до 55 мм рт.ст. в дневное время. При этом пациент отмечал слабость на фоне приема бисопролола, снижение физической и эмоциональной активности, некоторое снижение либидо. Терапия ивабрадином (Кораксан®) не сопровождалась вышеперечисленными побочными эффектами, однако были зарегистрированы явления фотопсии: пациент жаловался на изменение цветоощущения при взгляде на источники света, не влияющее на качество жизни. Субъективно пациент отметил лучшую

переносимость Кораксана® вследствие сохранения высокого уровня физической и эмоциональной активности и отсутствия эпизодов гипотонии. Несмотря на наличие фотопсии пациентом сделан выбор в пользу продолжения дальнейшей терапии Кораксаном® в суточной дозе 10 мг.

Пациентка П., 21 год. С 15-летнего возраста отмечает давящие боли за грудиной и одышку при умеренной ФН. В 21 год при прохождении диспансеризации на ЭКГ обнаружены признаки гипертрофии ЛЖ (индекс Соколова-Лайона 55 мм) с нарушением процессов реполяризации в виде двухфазных зубцов Т в I, aVL, V4-V6 (рис. 4).

При ЭхоКГ выявлена асимметричная гипертрофия ЛЖ с толщиной МЖП 22 мм, задней стенки ЛЖ — 9 мм. Полость ЛЖ уменьшенных размеров с конечно-диастолическим объемом 48 мл. Предсердия не увеличены. Переднезадний размер ЛП 31 мм. ФВЛЖ 72%. Признаков внутрижелудочковой обструкции не выявлено. Диастолическая функция не нарушена: E/A 1,5; DT 139 мсек; IVRT 80 мсек; E/e' 4,1. Систolicкое давление в ПЖ 28 мм рт.ст. По данным МРТ сердца с гадолинием подтверждено наличие асимметричной формы ГКМП. Участков накопления контрастного препарата не выявлено, что свидетельствует об отсутствии фиброза, рубцового и воспалительного поражения миокарда (рис. 5). Таким образом, у больной диагностирована необструктивная ГКМП. Синдром стенокардии напряжения. ХСН I ст., II ФК по NYHA.

Пациентке был назначен бисопролол 2,5 мг утром. На фоне терапии бета-адреноблокатором зафиксированы эпизоды слабости и гипотонии и больная через

Таблица 4

Параметры ЭхоКГ больной П., 21 год

Параметр	Без терапии	Бисопролол 2,5 мг	Ивабрадин 10 мг	Ивабрадин 15 мг
КДО ЛЖ, мл	48	55	46	67
УО ЛЖ, мл	35	37	34	52
ФВ ЛЖ, %	72	68	75	77
Диастолическая функция ЛЖ				
Пик E, см/с	79	87	80	110
Пик A, см/с	52	64	40	66
E/A	1,5	1,4	2,0	1,6
IVRT	80	56	72	67
DT	139	145	160	133
E/e'	4,1	3,6	2,1	4,7
Диастолическая функция ПЖ				
Пик E, см/с	62	76	73	75
Пик A, см/с	67	81	66	54
E/A	0,9	0,9	1,1	1,4
IVRT	76	78	89	78
DT	133	133	172	150
E/e'	3,3	4,0	4,6	4,4
Индекс Tei ЛЖ	0,51	0,37	0,41	0,52
Индекс Tei ПЖ	0,37	0,36	0,18	0,22
Показатели ТДИ				
E' перегородочного отдела ФКМК	8	15	10	10
A' перегородочного отдела ФКМК	6	10	7	7
S' перегородочного отдела ФКМК	9	13	10	11
E' бокового отдела ФКМК	19	24	38	23
A' бокового отдела ФКМК	9	18	20	14
S' бокового отдела ФКМК	17	19	32	15
E' бокового отдела ФКТК	19	19	16	17
A' бокового отдела ФКТК	17	15	11	12
S' бокового отдела ФКТК	19	17	17	14

4 недели переведена на прием ивабрадина (Кораксан®) в дозе 5 мг 2 раза в день, с увеличением дозы до 7,5 мг 2 раза в день через 4 недели. Оценка эффективности каждого из препаратов проводилась через 4 недели приема.

При ЭхоКГ на фоне терапии бисопрололом 2,5 мг и ивабрадином 15 мг/сут. зафиксирован прирост КДО и ударного объема ЛЖ за счет улучшения его диастолического наполнения с приростом скорости пика E трансмитрального потока, наиболее выраженный на терапии ивабрадином (табл. 4).

У пациентки исходные параметры функции ПЖ были в норме. Повышение индекса Tei ЛЖ свидетельствовало о глобальной ЛЖ дисфункции, которая подтвердилась данными ТДИ в виде существенного снижения диастолических и систолической скоростей движения перегородочного отдела ФКМК. На фоне пульсурежающей терапии ивабрадином и бисопрололом выявлено улучшение показателей продольной диастолической и систолической функции ЛЖ по данным ТДИ: значимый прирост скоростей диастолического наполнения e' и a', а также систолической скорости s' движения перегородочной

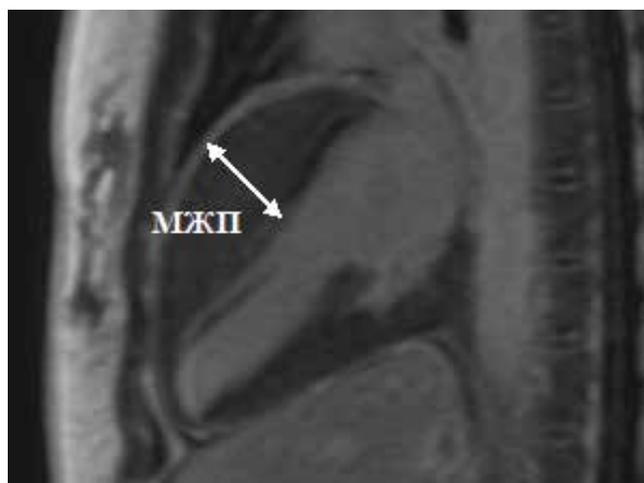


Рис. 5. МРТ с контрастированием пациентки П., 21 год.

и боковой части фиброзного кольца митрального клапана, наиболее выраженный на фоне приема бисопролола. Отмечалось значимое улучшение диастолической функции ПЖ на фоне терапии ивабра-

Таблица 5

Данные ХМ-ЭКГ больной П., 21 год

Препарат	Макс. ЧСС, уд./мин	Мин. ЧСС, уд./мин	Средняя ЧСС, уд./мин	НЖЭС, число за сутки	ЖЭС, число за сутки	Депрессия ST
Нет	184	45	90	0	2	-1,5 мм
Бисопролол 2,5 мг	143	39	65	2	0	-0,8 мм
Ивабрадин 10 мг	179	41	76	0	0	-1,2 мм
Ивабрадин 15 мг	152	41	76	18	0	-1,1 мм

Таблица 6

Данные ВЭМ больной П., 21 год

Препарат	Исх. ЧСС, уд./мин	Исх АД, мм рт.ст.	Макс. мощность (Вт)	Время нагрузки, мин:сек	Макс. ЧСС, уд./мин	Макс. АД, мм рт.ст.	Депрессия ST
Нет	101	120/80	50	05:55	168	130/80	-1,1 мм в V4-V6
Бисопролол 2,5 мг	80	120/80	75	07:51	151	110/70	-1,1 мм в V4-V6
Ивабрадин 10 мг	89	120/80	100	10:09	158	120/70	-0,4 мм в V4-V6
Ивабрадин 15 мг	75	110/65	100	10:25	152	120/80	-0,4 мм в V4-V6

дином 15 мг/сут. Терапия бисопрололом сопровождалась улучшением глобальной миокардиальной производительности ЛЖ (снижение индекса Tei), а ивабрадином — ПЖ.

При ХМ-ЭКГ исходно у больной не выявлено значимых нарушений ритма и проводимости, однако регистрировалась преходящая депрессия сегмента ST на фоне тахикардии. Терапия бисопрололом и ивабрадином сопровождалась существенным пульсурежающим эффектом, более выраженным на фоне бисопролола. Степень депрессии сегмента ST оказалась четко взаимосвязанной с уровнем максимальной ЧСС за сутки (табл. 5).

По данным ВЭМ исходно у пациентки выявлена низкая толерантность к ФН. Тест прекращен в связи с депрессией сегмента ST до -1,1 мм, сопровождающейся тяжестью за грудиной на фоне достижения субмаксимальной ЧСС. Терапия ивабрадином сопровождалась значимым приростом толерантности к ФН: продолжительность теста возросла практически в 2 раза, при этом, диагностически значимой депрессии сегмента ST не достигнуто. На максимуме ФН пациентка испытывала тяжесть за грудиной и одышку. Обращало на себя внимание отсутствие прироста АД при ФН, реакция которого была расценена как неадекватная, однако при увеличении дозы ивабрадина до 15 мг появилась тенденция к его увеличению. Терапия бисопрололом также сопровождалась повышением толерантности к ФН, однако в значительно меньшей степени, чем на фоне приема ивабрадина. Кроме того, терапия бисопрололом не продемонстрировала такой эффективности в отношении ишемических изменений на ЭКГ при ФН, хотя депрессия сегмента ST развилась на 2 минуты позднее (табл. 6).

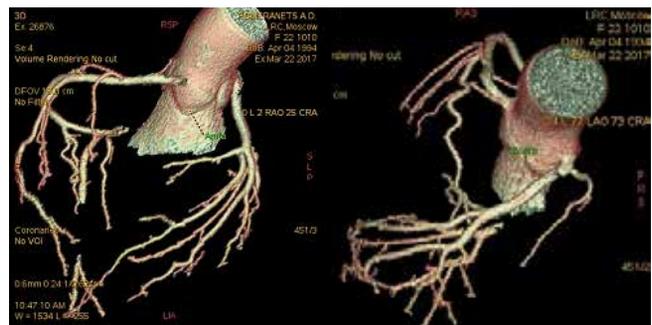


Рис. 6. КТ сердца с трехмерной реконструкцией коронарных артерий пациентки П., 21 года.

Учитывая, что основным клиническим проявлением заболевания у пациентки была стенокардия напряжения, для исключения обструкции коронарного кровотока и врожденных аномалий коронарных артерий проведена компьютерная томография сердца с контрастированием и трехмерной реконструкцией коронарных артерий (рис. 6).

По данным обследования коронарная патология была исключена. Таким образом, синдром стенокардии напряжения у данной больной можно связать с явлениями относительной коронарной недостаточности за счет массивной гипертрофии ЛЖ.

При стресс-ЭхоКГ на фоне пульсурежающей терапии бисопрололом и ивабрадином отмечался прирост ударного объема ЛЖ, более выраженный на фоне приема ивабрадина 15 мг/сут. Медикаментозная терапия сопровождалась снижением прироста индекса Tei при ФН и даже его уменьшением на фоне терапии ивабрадином 15 мг/сут. Такая динамика свидетельствует о положительном влиянии обоих препаратов

на глобальную функцию желудочков сердца при ФН у больной (рис. 7).

На фоне терапии бисопрололом пациентка жаловалась на слабость и сонливость на фоне эпизодов гипотонии (снижение дневного АД до 93/64 мм рт.ст.). В то же время терапия ивабрадином не сопровождалась подобными явлениями и уровень АД не опускался ниже 100/70 мм рт.ст. по данным СМАД. На основании данных инструментального обследования — наиболее значимый прирост толерантности к ФН, а также по субъективным ощущениям пациентки, был сделан выбор в пользу дальнейшей терапии ивабрадином в дозе 15 мг/сут.

Обсуждение

Основным фармакодинамическим свойством ивабрадина (Кораксан®) является специфическое, дозозависимое уменьшение ЧСС. Данное свойство может использоваться для лечения больных с ГКМП с целью урежения синусового ритма и увеличения продолжительности диастолы. Уменьшение полости ЛЖ при ГКМП играет отрицательную роль, приводя к снижению ударного объёма ЛЖ и сердечного выброса. Препараты с отрицательным хронотропным эффектом способствуют увеличению времени заполнения ЛЖ, приводя к увеличению ударного объёма ЛЖ в покое и при ФН [1-3]. Ранее нами было представлено исследование, демонстрирующее положительное влияние Кораксана® на показатели внутрисердечной гемодинамики при ФН у больных ГКМП [10]. Урежение ЧСС и увеличение наполнения ЛЖ сопровождались тенденцией к нормализации параметров стресс-ЭхоКГ, в частности, выявлен значимый прирост ударного объёма ЛЖ. В настоящее время рандомизированных клинических исследований эффективности и безопасности применения ивабрадина у больных ГКМП нет [1-3]. Опыт назначения Кораксана® при ГКМП представлен в литературе в виде отдельных клинических наблюдений и на примерах экспериментальных животных моделей [11, 12]. Так, Sprenger T, et al. описывают молодую женщину 24 лет, страдающую семейной формой ГКМП, у которой назначение ивабрадина спровоцировало учащение приступов мигрени с появлением ауры в виде зрительных нарушений [13].

Поскольку ГКМП является классической моделью развития ХСН на фоне высоких показателей глобальной сократимости ЛЖ, интересным представляется опыт применения ивабрадина у больных с ХСН с сохранной ФВЛЖ. В двойном слепом рандомизированном многоцентровом исследовании EDIFY изучались эффекты ивабрадина в дозе от 5 до 15 мг/сут. у 179 пациентов с ХСН с сохранной ФВЛЖ [14]. Результаты продемонстрировали, что урежение ЧСС при терапии ивабрадином не сопровождалось значимыми изменениями давления наполнения ЛЖ (E/e'), продолжи-

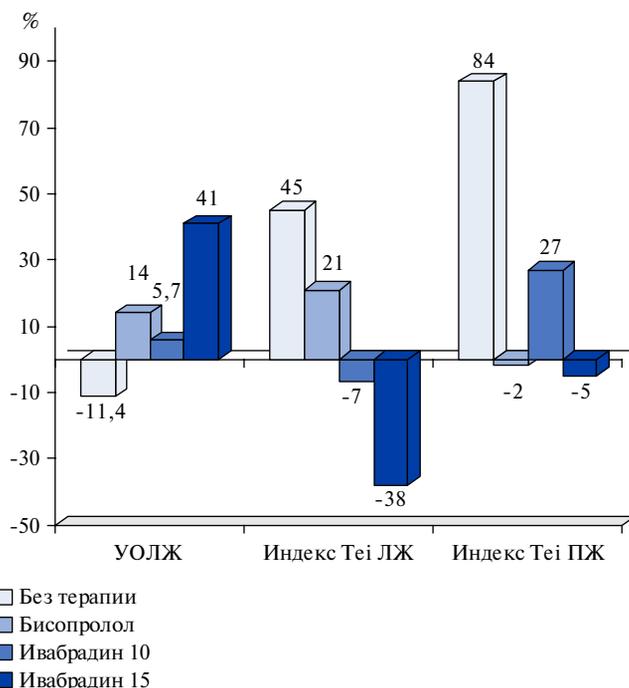


Рис. 7. Показатели стресс-ЭхоКГ больной П., 21 год

тельности теста с 6-минутной ходьбой и уровня NT-proBNP, выбранных в качестве первичных конечных точек 8-месячного периода терапии. Таким образом, в исследовании EDIFY не получено данных в поддержку назначения ивабрадина больным с ХСН на фоне сохранной ФВЛЖ. Однако важно обратить внимание, что наличие ГКМП являлось критерием исключения из исследования. В более раннем исследовании Kosmala W, et al. 7-дневная терапия ивабрадином у больных с ХСН с сохранной ФВЛЖ сопровождалась увеличением толерантности к ФН по данным тредмил-теста ($4,2 \pm 1,8$ METs vs. $5,7 \pm 1,9$ METs, $p=0,001$) со значимым уменьшением прироста среднего E/e' при ФН ($3,1 \pm 2,7$ vs. $1,3 \pm 2,0$, $p=0,004$). Терапия ивабрадином сопровождалась менее выраженным приростом ЧСС в ходе ФН, чем на фоне плацебо и была независимо связана с увеличением переносимости ФН ($\beta=0,34$, $p=0,04$) и повышением потребления кислорода ($\beta=0,32$, $p=0,007$). В свою очередь, толерантность к ФН продемонстрировала независимую корреляцию с приростом E/e' во время ФН ($\beta=0,32$, $p=0,007$) [15]. В представленных нами случаях также продемонстрирован значимый прирост продолжительности ВЭМ-теста на фоне терапии Кораксаном®, причем у пациентки 21 года толерантность к ФН при лечении ивабрадином оказалась выше, чем на фоне бисопролола. В обоих случаях зарегистрирована положительная динамика со стороны индекса Tei обоих желудочков при ФН с уменьшением прироста E/e' у мужчины и приростом ударного объёма ЛЖ у женщины. Выявлена антиишемическая активность

ивабрадина у больной 21 года с относительной коронарной недостаточностью, что представляет актуальность в связи с распространенностью стенокардии напряжения у больных ГКМП даже без сопутствующего коронарного атеросклероза [1, 3, 16, 17]. Важно отметить, что у молодых пациентов с ГКМП ивабрадин продемонстрировал свое преимущество перед биспрололом в виде отсутствия эпизодов гипотонии, сохранения более активного физического и эмоционального статуса.

Литература

- Elliott PM, Anastakis A, Borger MA, et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy. *European Heart Journal*. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu284. (29 August 2014).
- Gersh B, Maron B, Bonow R, et al. 2011 ACCF/AHA Guideline for the Diagnosis and Treatment of Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circulation* 2011; 124: 783-831. DOI: 10.1161/CIR.0b013e3182223e230.
- Ageev FT, Gabrusenko SA, Posnov AY. Clinical guidelines for diagnostics and treatment of cardiomyopathy (hypertrophic). *Evrzaiskiy kardiologicheskii zhurnal* 2014; 3: 5-23. (In Russ.) http://cardioweb.ru/files/Eurasian_Journal/3-2014.pdf Ageev Ф.Т., Габрусенко С.А., Постнов А.Ю. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению кардиомиопатий (гипертрофическая). *Евразийский кардиологический журнал* 2014; 3: 5-23.
- Mareev VYu, Ageev FT, Arutyunov GP. National guidelines for diagnostics and treatment of chronic heart failure. *Zhurnal Serdechnaja nedostatochnost*, 2013; 14, 7 (81): 378-472. (In Russ.) Мареєв В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П. и др. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). *Журнал Сердечная Недостаточность*, 2013; 14, 7 (81): 378-472.
- Fox K, Ford I, Steg PG, et al. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*, 2008; 372, 9641: 807-16.
- Swedberg K, Komajda M, Behm M, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet*, 2010; 376 (9744): 875-85.
- Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. *European Heart Journal*, 2013; 34: 2949-3003. DOI: 10.1093/eurheartj/ehf296.
- Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2016 ACC/AHA/HFSA focused update on new pharmacological therapy for heart failure: an update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines and the Heart Failure Society of America. *J. Am. Coll. Cardiol*, 2016; 6: 1476-88. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.05.011.
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur. Heart J*. 2016; 37: 2129-200. DOI: 10.1002/ehfj.592.
- Krylova NS, Demkina AE, Khashieva FM. The influence of medication therapy with negative chronotropic effectiveness on cardio dynamics in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Lechebnoe delo*, 2015; 1: 41-8. (In Russ.) https://elibrary.ru/download/elibrary_23925271_70354440.pdf Крылова Н.С., Демкина А.Е., Хашиева Ф.М. Влияние медикаментозной терапии с отрицательным хронотропным эффектом на кардиогемодинамику у больных гипертрофической кардиомиопатией. *Лечебное дело*, 2015; 1: 41-8.
- Blass KA, Schober KE, Li X, et al. Acute effects of ivabradine on dynamic obstruction of the left ventricular outflow tract in cats with preclinical hypertrophic cardiomyopathy. *J Vet Intern Med*, 2014 May-Jun; 28 (3): 838-46. DOI: 10.1111/jvim.12331. Epub 2014 Mar 5.
- Riesen SC, Schober KE, Smith DN, et al. Effects of ivabradine on heart rate and left ventricular function in healthy cats and cats with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Vet Res*, 2012 Feb; 73 (2): 202-12. DOI: 10.2460/ajvr.73.2.202.
- Sprenger T, Suprunsinchai W, Goadsby PJ. New onset migraine with aura after treatment initiation with ivabradine. *J Headache Pain*, 2013 May 29; 14: 45. DOI: 10.1186/1129-2377-14-45.
- Komajda M, Isnard R, Cohen-Solal A, et al. Effect of ivabradine in patients with heart failure with preserved ejection fraction: the EDIFY randomized placebo-controlled trial. *Eur J Heart Fail*. 2017 Apr 30. DOI: 10.1002/ehfj.876.
- Kosmala W, Holland DJ, Rojek A, et al. Effect of If-channel inhibition on hemodynamic status and exercise tolerance in heart failure with preserved ejection fraction: a randomized trial. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Oct 8; 62 (15): 1330-8. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.06.043.
- Krylova NS, Demkina AE, Khashieva FM. The case of the diagnosis of a handicap apical hypertrophic cardiomyopathy in a patient with progressive angina clinic. *Klinizist*, 2014; 2: 39-44. (In Russ.) https://elibrary.ru/download/elibrary_22955196_26848580.pdf Крылова Н.С., Демкина А.Е., Хашиева Ф.М., и др. Случай диагностики атипичной формы гипертрофической кардиомиопатии у пациентки с клиникой прогрессирующей стенокардии. *Клиницист*, 2014; 2: 39-44.
- Krylova NS, Poteshkiva NG, Demkina AE. Diagnostical exploration on the disease presented as acute coronary syndrome, at the age of genetics. *Clinical case. Russian Journal of Cardiology*. 2016; 10 (138): 75-9. (In Russ.) DOI: 10.15829/1560-4071-2016-10-75-79. Крылова Н.С., Потешкина Н.Г., Демкина А.Е., и др. Диагностический поиск при заболевании, манифестировавшем под маской острого коронарного синдрома, в эру генетических исследований. *Клиническое наблюдение. Российский кардиологический журнал* 2016, 10 (138): 75-9.

Заключение

Терапия биспрололом и ивабрадином (Кораксан®) у больных ГКМП сопровождалась увеличением толерантности к ФН с улучшением параметров внутрисердечной гемодинамики. Терапия ивабрадином может иметь преимущество перед лечением бета-адреноблокаторами у пациентов с ГКМП молодого возраста с исходно нормальными цифрами АД, так как не вызывает эпизодов гипотонии и субъективно лучше переносится.

ВЛИЯНИЕ ФИКСИРОВАННОЙ КОМБИНАЦИИ ПРЕСТАНС (ПЕРИНДОПРИЛ А И АМЛОДИПИН) НА МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ СОСТОЯНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО РУСЛА У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ

Данилогорская Ю. А., Железных Е. А., Привалова Е. В., Щендрыгина А. А., Беленков Ю. Н., Ильгисонис И. С., Тишман М. И.

Цель. В последние годы интерес к проблеме дисфункции эндотелия значительно возрос. Доказано, что микроциркуляторные нарушения играют основную роль в возникновении и прогрессировании поражения органов-мишеней при гипертонической болезни (ГБ). Именно микроциркуляторное русло можно считать одной из мишеней ГБ. Современные гипотензивные препараты помимо нормализации артериального давления (АД) должны обеспечивать профилактику поражения органов-мишеней. В нашем исследовании изучалось влияние терапии фиксированной комбинацией периндоприла А и амлодипина (Престанс®; "Лаборатории Сервье", Франция) на структурно-функциональные параметры сердца и сосудов.

Материал и методы. В исследование включены 30 больных ГБ II-III степени, средний возраст составил 54,12±9,15 года, длительность ГБ — 12,6 (4;21) года. Для оценки функции эндотелия сосудов и структурно-функционального состояния капиллярной сети кожи пальца использовали фотоплетизмографию и видеокапилляроскопию, соответственно.

Результаты. Терапия Престансом® приводила к улучшению функции эндотелия сосудов среднего калибра и микроциркуляторного русла (МЦР) (увеличение индекса окклюзии на уровне МЦР с 1,5 до 1,8, $p < 0,006$); на уровне крупных сосудов — приводила к увеличению сдвига фаз с 6,0 до 10,3 ($p < 0,00005$). Выявлено влияние Престанса® на параметры, характеризующие ремоделирование сосудистого русла на уровне капилляров — так, плотность капиллярной сети (ПКС) кожи в покое ($\text{кап}/\text{мм}^2$) увеличилась с 47 $\text{кап}/\text{мм}^2$ до 51 $\text{кап}/\text{мм}^2$ ($p < 0,00005$), а ПКС после пробы с венозной окклюзией — с 53 $\text{кап}/\text{мм}^2$ до 60 $\text{кап}/\text{мм}^2$ ($p < 0,006$).

Заключение. Престанс® является препаратом выбора не только для лечения ГБ, но и для профилактики поражения органов-мишеней на основе коррекции эндотелиальной дисфункции и морфофункциональных параметров на уровне МЦР.

Российский кардиологический журнал 2017, 12 (152): 113–119

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-12-113-119>

INFLUENCE OF THE COMBINATION DRUG PRESTANS (PERINDOPRIL A, AMLODIPINE) ON MORPHO-FUNCTIONAL PARAMETERS OF ARTERIAL BED IN ESSENTIAL HYPERTENSION

Danilogorskaya Yu. A., Zheleznykh E. A., Privalova E. V., Shchendrygina A. A., Belenkov Yu. N., Ilgisonis I. S., Tishman M. I.

Aim. Recently, the problem of endothelial dysfunction is in high interest. It was proved that microcirculatory disorders play main role in development and progression of target organ damage in essential arterial hypertension (EAH). Microcirculatory bed itself should be the target of EAH. Modern antihypertension drugs, despite of normalization of blood pressure (BP), should fulfill the prevention of target organ damage. In our study, the influence was evaluated, of treatment with the fixed combination of perindopril A and amlodipine (Prestans®, "Les Laboratoires Servier", France) on structural and functional parameters of the heart and vessels.

Material and methods. In the study, 30 patients with grade II-III EAH included, mean age 54,12±9,15 y.o., duration of EAH — 12,6 (4;21) years. For the assessment of endothelial function and structural and functional condition of capillary net of a finger skin, photoplethysmography were applied and videocapillroscopy, respectively.

Results. Therapy with Prestans® led to improvement of functioning of the middle sized vessels and microcirculatory vessels (MC) (increase of occlusion index on MC level from 1,5 to 1,8, $p < 0,006$); on the large vessels level led to phase shift from 6,0 to 10,3 ($p < 0,00005$). There was influence of Prestans® on the parameters

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, эндотелиальная дисфункция, ремоделирование сосудистой стенки, когнитивное расстройство, антигипертензивная терапия.

ФГАОУ ВО Первый Московский Государственный Медицинский Университет им. И. М. Сеченова Минздрава России, Москва, Россия.

Данилогорская Ю. А.* — к.м.н., врач-кардиолог, Железных Е. А. — к.м.н., врач-кардиолог, Привалова Е. В. — д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии № 1 лечебного факультета, Щендрыгина А. А. — к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии № 1 лечебного факультета, Беленков Ю. Н. — д.м.н., профессор, академик РАН, зав. кафедрой госпитальной терапии №1 лечебного факультета, Ильгисонис И. С. — к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии № 1 лечебного факультета, Тишман М. И. — соискатель на кафедре госпитальной терапии № 1 лечебного факультета.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

julia_dan@mail.ru

ГБ — гипертоническая болезнь, МЦР — микроциркуляторное русло, ПКС — плотность капиллярной сети, ИМ — инфаркт миокарда, ИБС — ишемическая болезнь сердца, СД — сахарный диабет, ЧСС — частота сердечных сокращений, ИО — индекс окклюзии, иАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, АД — артериальное давление.

Рукопись получена 21.09.2017

Рецензия получена 22.09.2017

Принята к публикации 25.09.2017

Russ J Cardiol 2017, 12 (152): 113–119

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-12-113-119>

characterizing vascular bed remodelling on the levels of capillars: density of capillar net in the skin at rest (cap/mm^2) increased from 47 cap/mm^2 to 51 cap/mm^2 ($p < 0,00005$), and the density of capillar net after venous occlusion test — from 53 cap/mm^2 to 60 cap/mm^2 ($p < 0,006$).

Conclusion. Prestans® is a medication of choice not only for AH treatment, but for prevention of target organs damage, that is based on correction of endothelial dysfunction and morphofunctional parameters at the level of MC.

Russ J Cardiol 2017, 12 (152): 113–119

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-12-113-119>

Key words: arterial hypertension, endothelial dysfunction, vascular wall remodelling, cognition disorder, antihypertension therapy.

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health, Moscow, Russia.

Гипертоническая болезнь (ГБ) — одна из наиболее часто встречаемых форм патологии сердечно-сосудистой системы. Распространённость ГБ находится в диапазоне 30–45% общей популяции, с резким возрастанием по мере старения [1]. По данным экспертов, согласно материалам исследования “Профилактика и лечение ГБ в Российской Федерации”, осведомленность больных ГБ о наличии заболевания выросла до 77,9%. Принимают антигипертензивные препараты 59,4% больных ГБ, из них эффективно лечится 21,5% пациентов [2].

Повышение жесткости артерий, снижение эластичности сосудов способствуют развитию и прогрессированию сердечно-сосудистых заболеваний, приводят к развитию сосудистых катастроф (инсульт, инфаркт миокарда (ИМ)). ГБ определяет многие механизмы процессов ремоделирования сосудов, которое на уровне крупных сосудов характеризуется пролиферацией гладкомышечных клеток, дезорганизацией клеточных элементов и экстрацеллюлярного матрикса в стенке сосуда, нарушениями соотношения коллаген/эластин, приводя к повышению жесткости, снижению эластичности сосудистой стенки. Данные параметры рассматриваются как самостоятельные факторы риска болезней сердца и сосудов [3], а в национальных рекомендациях по диагностике и лечению ГБ предложено при расчёте суммарного кардиоваскулярного риска учитывать состояние стенки сосудов по оценке следующих показателей: толщина интима-медиа (ТИМ) более 0,9 мм, скорость пульсовой волны от сонной к бедренной артерии >10 м/с, лодыжечно-плечевой индекс <0,9 [4].

Процессы ремоделирования при ГБ затрагивают не только крупные сосуды, но и микроциркуляторное русло, поскольку именно на этом уровне осуществляются обменные процессы, обеспечивающие поддержание гомеостаза всех органов и систем организма [5]: выявляется гипертрофия стенки (внутреннее эуτροφическое ремоделирование) на уровне артериол и прекапилляров [6], снижается плотность капиллярной сети на уровне капиллярного русла [7].

Ремоделирование стенок микрососудов развивается в условиях изменения функции эндотелия, которое может предшествовать данному патологическому процессу и поддерживать его развитие [8, 9]. Таким образом, сосудистую стенку можно рассматривать как самостоятельный орган-мишень, поражение которого определяет прогноз развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний.

Для обеспечения первичной профилактики поражения органов мишеней не вызывает сомнения необходимость коррекции дисфункции эндотелия, наряду со снижением артериального давления (АД). Очевидно, что в ходе подбора антигипертензивной терапии особенно важно отдавать предпочтение тем препаратам, которые доказали свое положительные воз-

действие на стенку сосудистого русла разных уровней, в том числе и микроциркуляторного русла (МЦР).

Таким образом, современный антигипертензивный препарат должен не только достаточно снижать АД, но также обладать органопротективным действием, быть безопасным и метаболически нейтральным. В условиях большого количества антигипертензивных препаратов встает проблема выбора адекватной терапии артериальной гипертензии.

На сегодняшний день всем приведенным выше критериям в большей степени отвечают две группы препаратов — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и антагонисты кальциевых каналов.

Самая большая доказательная база накоплена для ингибиторов иАПФ и, прежде всего, для периндоприла. Так, результаты исследования EUROPA показали положительное действие периндоприла на эндотелий-зависимую дилатацию периферических артерий [10]. Также изучалось влияние периндоприла на процессы ремоделирования сосудов микроциркуляторного звена сердечно-сосудистой системы. Длительное лечение больных ГБ (до 2 лет) периндоприлом приводило к восстановлению нормального соотношения между величиной просвета и толщиной стенки мелких сосудов по данным специального микроскопического изучения биоптатов ягодичной мышцы, при том что АД в одинаковой степени контролировалось в обеих группах [11].

Такое действие периндоприла на процессы ремоделирования сосудов МЦР обусловлено его высокой чувствительностью к тканевому ангиотензинпревращающему ферменту. Находясь на мембране эндотелиоцитов, большая часть которых сконцентрирована в артериолах и капиллярах, тканевой АПФ обуславливает наибольшую точку приложения препарата именно на уровне сосудов МЦР. Все положительные эффекты в отношении нормализации функции эндотелия и снижения процессов ремоделирования проявляются на уровне микрососудов в полной мере.

Антагонист кальциевых каналов Амлодипин наряду с хорошим антигипертензивным эффектом обладает также свойствами ангиопротекции. В крупномасштабных исследованиях PREVENT и CAMELOT выявлена способность амлодипина замедлять процесс развития коронарного атеросклероза [12, 13].

Выраженный эффект блокаторов кальциевых каналов на уровне МЦР, связывают с тем, что мелкие сосуды более крупных зависят от внеклеточного Ca^{2+} . Таким образом, данная группа препаратов эффективно ингибирует вызванную эндотелином вазоконстрикцию именно на этом уровне. Показано, что лечение нифедипином приводит к увеличению плотности капиллярной сети в миокарде, а терапия блокаторами кальциевых каналов длительного действия

(бендипин), кроме того, способствует нормализации отношения просвет/стенка в артериолах миокарда левого желудочка [14].

Антигипертензивная терапия пациентов с уровнем АД 160/100 мм рт.ст. и выше, с дополнительными факторами кардиоваскулярного риска (сахарный диабет (СД), метаболический синдром, почечная патология) уже на начальных этапах должна включать несколько препаратов. В данных ситуациях приоритет отдаётся фиксированной комбинации.

Необходимо помнить, что при комбинированной терапии лучше отдавать предпочтение препаратам с различными механизмами действия, что, с одной стороны, позволяет добиться целевого АД за счет подавления контррегуляторных механизмов повышения АД, а с другой минимизировать количество побочных эффектов. Кроме того, для длительной антигипертензивной терапии целесообразней использовать препараты пролонгированного действия, которые обеспечивают 24-часовой контроль АД при однократном приеме, что позволяет добиться меньшей вариабельности АД и приверженность больных лечению. В дополнение, выбранный подход к терапии ГБ должен эффективнее снижать риск развития сердечно-сосудистых осложнений и предупреждать поражение органов мишеней.

Попытки доказать преимущества одной стратегии антигипертензивной терапии по сравнению с другой у различных групп больных с ГБ предпринимались неоднократно. До недавнего времени результаты практически всех подобных исследований подтверждали только преимущество факта снижения АД как такового, и не одна из комбинаций не демонстрировала клинических преимуществ.

Впервые преимущество одной стратегии комбинированной антигипертензивной терапии (амлодипин + периндоприл) по сравнению с другой (бета-блокатор + диуретик) в отношении влияния на жесткие конечные точки (достоверное снижение риска кардиоваскулярной и общей смертности) были получены в исследовании ASCOT-BPLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Blood Pressure Lowering Arm) [15].

Результаты этого исследования вызвали большой интерес в научном мире и послужили причиной изменений во многих рекомендациях по лечению АГ.

В исследовании ASCOT-BPLA участвовали пациенты с ГБ, у которых имелись минимум три фактора кардиоваскулярного риска.

Первичной конечной точкой в этом исследовании являлся суммарный риск развития нефатальных ИМ, в том числе, без клинических проявлений, и всех случаев смерти от ишемической болезни сердца (ИБС). В качестве вторичных конечных точек учитывались: развитие ИМ (только с клиническими проявлениями) и всех случаев смерти от ИБС; риск всех коро-

нарных осложнений; потребность в реваскуляризации коронарных сосудов; общая и сердечно-сосудистая смертность; все мозговые инсульты и развитие сердечной недостаточности. В ходе исследования у большинства пациентов обеих групп было достигнуто адекватное снижение уровня АД. Однако, в группе пациентов, принимавших амлодипин и периндоприл, преимущество в снижении кардиоваскулярной (-24%) и общей смертности (-11%) было настолько очевидным, что исследование завершили досрочно.

В группе амлодипина и периндоприла было достигнуто достоверное снижение практически по всем конечным точкам: риск развития мозговых инсультов оказался ниже на 23%, суммарная частота сердечно-сосудистых осложнений и потребность в реваскуляризации — на 16%, общий риск коронарных осложнений — на 13%, суммарный риск смерти от ИБС и нефатального ИМ (за исключением безболевых форм) — на 13%.

Кроме того, у пациентов, принимавших амлодипин + периндоприл, было установлено достоверное снижение частоты развития нестабильной стенокардии (на 32%), симптомов периферического атеросклероза (на 35%), СД (на 30%) и почечной дисфункции (на 15%), развития новых случаев СД на 30% [15].

Периндоприл и амлодипин не оказывают негативного влияния на метаболические факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, что значительно расширяет возможности их применения у пациентов ГБ, многие из которых имеют высокий риск развития метаболического синдрома. Все вышеперечисленные свойства периндоприла и амлодипина дали основание для создания нового препарата Престанс® (“Лаборатории Сервье”, Франция) и вносят определенный вклад в достижение результатов лечения ГБ, которые отмечены в исследовании ASCOT-BPLA и наблюдаются в клинической практике при применении такой фиксированной комбинации. Также важно, что применение фиксированной комбинации Престанс® (периндоприл + амлодипин) позволяет значительно снизить частоту развития периферических отеков (побочного эффекта, свойственного всем антагонистам кальция) за счет воздействия иАПФ на периферические вены и улучшения оттока крови от конечностей.

Обращают на себя внимания результаты исследования по изучению действия длительной комбинированной терапии периндоприла и нифедипина на структурные и функциональные нарушения на уровне МЦР кожи у больных ГБ. Показано, что на фоне лечения наблюдалось восстановление резерва коронарного кровотока [11], нормализация плотности капиллярной сети капилляров кожи и функции эндотелия артериол, в то время как терапия другими группами препаратов не давала аналогичного

эффекта, несмотря на сопоставимое снижение цифр АД [15]. Такой эффект авторы связывают с синергическим антипролиферативным, гемодинамическим, антиатерогенным эффектом этих двух групп лекарственных средств.

Согласно современным представлениям о лечении ГБ, основанным на данных доказательной медицины, комбинация Престанс® (амлодипин + периндоприл А) должна рассматриваться врачом как приоритетная при назначении антигипертензивной терапии в большинстве клинических случаев.

Исследований, посвящённых изучению эффективности применения фиксированных комбинаций для коррекции эндотелиальной дисфункции у больных ГБ не очень много. Целью нашего исследования явилось оценить влияние фиксированной гипотензивной комбинации периндоприл А и амлодипин (Престанс®) на морфо-функциональные параметры сосудов среднего и мелкого калибра

Исследование проводилось на базе отделения кардиологии № 1 УКБ № 1 ФГАОУ ВПО Первый московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) в период с марта 2015 по март 2017гг. Протокол исследования был одобрен межвузовским комитетом по этике при Ассоциации медицинских и фармацевтических ВУЗов.

Материал и методы

В открытое неконтролируемое исследование в течение 12 мес. по оценке влияния антигипертензивной терапии (периндоприл 5/10 мг + амлодипин 5/10 мг — Престанс®, “Лаборатории Сервье”, Франция) на морфофункциональные параметры сердца, сосудов мелкого и среднего калибра были включены пациенты с ГБ без СД 2 типа, без цереброваскулярных заболеваний в анамнезе и подписавшие информированное согласие на участие. Основным критерием включения в исследование была неэффективная предшествующая антигипертензивная терапия в течение месяца до начала исследования.

Не включались в исследование пациенты с наличием критериев деменции по данным шкалы MMSE (Mini Mental State Examination), симптоматической ГБ, наличием противопоказаний или отмеченной ранее непереносимости иАПФ, инсультами или транзиторными ишемическими атаками в анамнезе любых сроков давности, а также другими клинически значимыми неврологическими заболеваниями, ИБС II-III ФК, хронической сердечной недостаточностью II-IV ФК по NYHA (Нью-Йоркская классификация), СД 2 типа, выраженными нарушениями функции печени и почек, беременности, онкологических заболеваний, психических расстройств.

Всем пациентам с ГБ, после проведения клинического обследования в условиях кардиологического

отделения, включающего в себя исследование гемодинамических параметров (систолическое АД, диастолическое АД, частота сердечных сокращений), биоэлектрической активности сердца (по данным ЭКГ), морфофункциональных параметров сердца (ЭхоКГ), биохимических показателей крови, проводилась оценка эндотелиальной функции методом фотоплетизмографии (аппарат Ангиоскан-01, “Ангиоскан”, Россия) на фоне пробы с реактивной гиперемией (нагнетание воздуха в манжету до 220 мм рт.ст. на 5 мин). По приросту амплитуды пульсовой волны рассчитывался индекс окклюзии (ИО), характеризующий функцию эндотелия (в норме ИО выше 1,8), высчитывался индекс отражения, показывающий ремоделирование артериол.

С помощью компьютерной видеокапилляроскопии кожи пальца изучалось структурно-функциональное состояние капиллярной сети кожи пальца на аппарате Капилляроскан-1 ТУ 9442-001-82402834-2008 (“Новые энергетические технологии”, Россия). Определялись следующие параметры структурного состояния капиллярной сети: плотность капиллярной сети в покое, ПКС после пробы с венозной окклюзией, параметры функции капиллярной сети — ПКС после пробы с реактивной гиперемией, процент капиллярного восстановления, процент перфузируемых капилляров.

После комплексного обследования было назначено лечение комбинированным препаратом Престанс® 5/5, 10/5, 10/10, включающим иАПФ периндоприл А в дозе 5/10 мг и антагонист кальция амлодипин 5/10 мг на усмотрение врача-исследователя.

Оценка состояния больных включала пять обязательных визитов к врачу с контролем динамики клинических проявлений заболевания, гемодинамических параметров согласно рутинной практике подбора гипотензивной терапии. Биоэлектрическая активность сердца и оценка эндотелиальной функции проводились в начале и через 12 мес. лечения препаратом Престанс®. Для оценки переносимости и безопасности лечения Престансом® использовался опрос и осмотр больных при каждом контрольном исследовании. ЭхоКГ-исследование проводили в начале и через 12 мес. лечения. Со всеми пациентами проведена беседа о правильном питании и физических нагрузках.

Статистическая обработка проводилась с использованием программного пакета Statistica for Windows, Release 7.0. Количественные данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха. Качественные данные представлялись в виде абсолютных (n) и относительных значений (%). Достоверность различий количественных показателей определялась при помощи критерия Вилкоксона (сравнение двух связанных групп). Результаты считались статистически достоверными при $p < 0,05$. Статистическую зна-

Таблица 1

Структурно-функциональные изменения артериального русла в исследуемой группе за период наблюдения

Параметр	До лечения	Через 12 мес. лечения Престансом®	p
Ремоделирование сосудистой стенки			
Крупные сосуды			
Индекс жесткости, м/с, (N <8 м/с)	7,5 [7;3;7,7]	7,4 [7,1;7,8]	P>0,05
Сосуды микроциркуляторного русла			
Индекс отражения, %, (N <30%)	36,9 [31;41]	36,0 [30;41]	P>0,05
На уровне капилляров			
ПКС кожи в покое, (N >45 кап/мм ²)	47 [41;49]	51 [45;58]	P<0,00005
ПКС после пробы с венозной окклюзией, (N >56 кап/мм ²)	53 [47;60]	60 [54;67]	P<0,006
Функциональные изменения сосудистой стенки			
Крупные сосуды			
Сдвиг фаз, мс, (N >10мс)	6,0 [3,4;7,8]	10,3 [8,4;12,9]	P<0,00005
Сосуды микроциркуляторного русла			
Индекс окклюзии, (N >1,8)	1,5 [1,2;1,7]	1,8 [1,6;1,9]	P<0,006
На уровне капилляров			
ПКС после пробы с реактивной гиперемией, (N >56 кап/мм ²)	52 [45;57]	56 [51;60]	P>0,05

чимось межгрупповых различий по качественным признакам оценивали с применением точного критерия Фишера (таблицы 2x2). Проверка гипотез осуществлялась при уровне статистической значимости 0,05.

Характеристика больных, включенных в исследование. Обследовано 30 больных ГБ III степени (20 женщин и 10 мужчин) в возрасте от 40 до 70 лет (средний возраст 54,12±9,15 лет), длительность ГБ составила в среднем 12,6 (4;21) лет. 2/3 пациентов имели отягощенную наследственность по гипертонической болезни. Больные имели избыточную массу тела (средний ИМТ 31,14±2,91 кг/м), увеличенную окружность талии (91,2±9,83 см). Средний уровень ОХС составил 4,9±1,99 ммоль/л, ЛПНП — 3,7±0,94 ммоль/л. Среднее систолическое АД составило в начале исследования 164,12±10,15 мм рт.ст., диастолическое АД — 93,4±8,33 мм рт.ст. Из числа включенных, один пациент вышел из исследования через 3 мес. из-за недостаточного антигипертензивного эффекта, одному пациенту препараты были отменены из-за побочных эффектов.

У больных ГБ гипертрофия левого желудочка была обусловлена прежде всего увеличением толщины межжелудочковой перегородки до 1,18±0,14 см и задней стенки левого желудочка до 1,13±0,27 см. Фракция выброса составила 64,93±5,19%.

При оценке структурных изменений микроциркуляторного русла выявлено снижение плотности капиллярной сети после пробы с венозной окклюзией — 53 кап/мм², что говорит о сниженном резерве капилляров у пациентов ГБ.

Снижение вазодилататорной функции эндотелия, по данным проб, в основе которых лежит реактивная

гиперемия, при ГБ развивается параллельно в периферических артериях и артериях сердца и мозга уже в начальных стадиях гипертонической болезни, и ухудшается в зависимости от тяжести заболевания.

Определение ИО показало его снижение (1,5), что свидетельствует о наличии у больных ГБ вазорегулирующей дисфункции эндотелия мелких резистивных артерий. Изучение на основе окклюзионной пробы величины сдвига фаз между каналами показало ее достоверное уменьшение — 6,0 мс. Уменьшение величины сдвига фаз между каналами при ГБ указывает на нарушение функции эндотелия в крупных мышечных артериях. При этом, пороговым значением, разделяющим нормальную функцию от состояния дисфункции, является время отставания пульсовой волны равное 10 мс и более.

Результаты

Терапия Престансом® приводила к одностороннему снижению систолическое АД и диастолическое АД. Через 12 мес. лечения больных ГБ систолическое АД и диастолическое АД уменьшились на 21,6% (p<0,001) и 13,4% (p<0,001), соответственно.

Отмечена хорошая переносимость Престанса®: из побочных эффектов, потребовавших отмены препарата, необходимо отметить отеки ног у одного больного.

Престанс® при долгосрочной терапии не оказывал отрицательного влияния на сердечный ритм или внутрижелудочковую проводимость и не вызывал наджелудочковую/желудочковую экстрасистолию. Отмечено положительное влияние Престанса® на ремоделированный левый желудочек у больных ГБ, что проявилось в уменьшении ГЛЖ как одного из самостоятельных факторов риска развития сердечно-

сосудистых осложнений. Престанс® не влиял на липидный и углеводный обмен и не оказывал влияния на электролитный баланс.

До начала лечения у больных ГБ выявлены структурные и функциональные изменения на уровне как крупных сосудов, так и капилляров. На уровне микроциркуляторного русла Престанс® в течение 12-месячной терапии оказывал положительное влияние на функцию эндотелия, которая имеет большую прогностическую значимость в развитии неблагоприятных исходов сердечно-сосудистых заболеваний: был отмечен прирост ИО с 1,5 до 1,8 ($p < 0,00005$). Терапия Престансом® приводила на уровне крупных сосудов к увеличению сдвига фаз с 6,0 до 10,3 ($p < 0,00005$), что свидетельствует о повышении эластичности сосудистой стенки, улучшении эндотелий-зависимой вазодилатации (табл. 1).

Хорошо известно, что чем больше капилляров функционирует одновременно, тем меньше давление крови на стенку каждого из них. При проведении исследования выявлено однонаправленное положительное влияние Престанса® на параметры, характеризующие ремоделирование сосудистого русла на уровне капилляров — так, плотность капиллярной сети кожи в покое (кап/мм²) увеличилась с 47 кап/мм² до 51 кап/мм² ($p < 0,00005$), а ПКС после пробы с венозной окклюзией — с 53 кап/мм² до 60 кап/мм² ($p < 0,006$) (табл. 1). Эндотелиальная дисфункция носит системный характер и восстановление капиллярной сети на периферии в покое, а также повышение резерва при

физической нагрузке косвенно может свидетельствовать о положительных структурных изменениях в органах-мишенях, прежде всего в сердце и мозге.

Кроме того, комбинация данных препаратов характеризуется хорошей переносимостью и высокой безопасностью.

Заключение

Таким образом, анализ полученных данных позволяет заключить, что терапия Престансом® (периндоприл 5/10 мг и амлодипин 5/10 мг) у пациентов ГБ обеспечивает эндотелийпротективное действие, снижая риск возникновения сердечно-сосудистых событий с помощью механизмов, не связанных со снижением АД.

Назначение Престанса® является препаратом выбора не только для лечения ГБ, но и для профилактики поражения органов-мишеней на основе коррекции эндотелиальной дисфункции и морфофункциональных параметров на уровне микроциркуляторного русла.

Благодарности. Исследование выполнено в рамках Гранта РНФ № 14-15-00360 “Разработка комплексного алгоритма неинвазивной диагностики поражения сосудистой стенки на разном уровне сосудистого русла у больных сердечно-сосудистой патологией и метаболическим синдромом с целью дифференцированного подхода к ведению, стратификации риска и прогнозированию течения заболеваний”.

Литература

1. Danon-Hersch N, Marques-Vidal P, Bovet P, et al. Prevalence, awareness, treatment and control of high blood pressure in a Swiss city general population: the Co Laus study. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2009; 16: 66-72.
2. Shal'nova SA, Balanova JuA, Konstantinov VV, et al. Arterial hypertension: prevalence, awareness, taking antihypertensive drugs and the effectiveness of treatment among the population of the Russian Federation. Russian Journal of Cardiology, 2006; 4: 45-50. (In Russ.) Шальнова С.А., Баланова Ю.А., Константинов В.В. и др. Артериальная гипертония: распространенность, осведомленность, прием антигипертензивных препаратов и эффективность лечения среди населения Российской Федерации. Российский кардиологический журнал, 2006; 4: 45-50.
3. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. Eur Heart J. 2006; 27: 2588-605.
4. Van Bortel LM, Laurent S, Boutouyrie P, et al. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity. J Hypertens 2012; 30: 445-8.
5. Microcirculation in cardiology. Ed. Makolkin V.I. M.: Vizart, 2004. (In Russ.) Микроциркуляция в кардиологии. Под ред. Маколкина В.И. М.: Визарт, 2004.
6. Feihl F, Liaudet L, Waeber B, Levy BI. Hypertension A Disease of the Microcirculation? Hypertension. 2006; 48: 1012-7.
7. Serné EH, Reinold OB, et al. Impaired Skin Capillary Recruitment in Essential Hypertension Is Caused by Both Functional and Structural Capillary Rarefaction, Hypertension 2001; 38: 238-42.
8. Antonios TFT, Rattray FM. Rarefaction of skin capillaries in normotensive offspring of individuals with essential hypertension Heart. 2003; 89 (2): 175-8.
9. Cheng C, Diamond JJ, Falkner B. Functional capillary rarefaction in mild blood pressure elevation. J Hypertens. 2010; 28 (11): 2258-66.
10. The EUROPA investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). Lancet 2003; 362: 782-8.
11. Rizzoni D, Agabiti-Rosei E. Endothelial factors and microvascular hypertensive disease. J Cardiovasc Pharmacol. 2001 Nov; 38 Suppl 2: S15-8.
12. Pitt B, Byington RP, Furberg CD, et al. Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. PREVENT Investigators. Circulation 2000; 102: 1503-10.
13. Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P, et al. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial. JAMA 2004; 292: 2217-25.
14. Kobayashi N, Kobayashi K, Hara K, et al. Benidipine stimulates nitric oxide synthase and improves coronary circulation in hypertensive rats. Am J Hypertens. 1999; 12: 483-91.
15. Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. Lancet 2005; 366: 895-906.

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ЭХОКАРДИОГРАФИИ ПОСЛЕ ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА. ЧАСТЬ 1

Крикунов П. В., Васюк Ю. А., Крикунова О. В.

Эхокардиография является полезной методикой для стратификации риска и оценки прогноза после острого инфаркта миокарда. Показано, что для получения прогностической информации можно использовать множество традиционных эхокардиографических параметров, таких как объёмы и фракция выброса левого желудочка, индекс движения стенки, объём левого предсердия и наличие митральной регургитации. Разработка методов тканевой доплерографии и "speckle tracking" привела к появлению новых прогностических параметров, таких как деформация, скорость деформации и диссинхрония левого желудочка. Методика контрастной эхокардиографии позволяет оценивать перфузию миокарда и целостность микрососудистого кровоснабжения, предоставляет ценную информацию о жизнеспособности миокарда, тесно связанной с прогнозом. Стресс-эхокардиография позволяет выявить ишемию и жизнеспособный миокард, доплерография коронарных артерий — оценить резерв коронарного кровотока, и, наконец, трёхмерная эхокардиография даёт оптимальную информацию об объёмах, функции и сферичности левого желудочка, которые также являются важными параметрами долгосрочного прогноза.

Российский кардиологический журнал 2017, 12 (152): 120–128

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-12-120-128>

Ключевые слова: эхокардиография, митральная недостаточность, инфаркт миокарда, прогноз, диастолическая функция, систолическая дисфункция левого желудочка.

ФГБОУ ВО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова Минздрава России, Москва.

Крикунов П. В.* — к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней стоматологического факультета, Васюк Ю. А. — профессор, засл. врач РФ, зав. кафедрой клинической функциональной диагностики, Крикунова О. В. — ассистент кафедры клинической функциональной диагностики.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

pavkrik@mail.ru

WMSI — индекс движения стенки левого желудочка, 2D — двухмерный, ИМ — инфаркт миокарда, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, ФВЛЖ — фракция выброса левого желудочка, КДО — конечно-диастолический объём, КР — коронарный резерв, КСО — конечно-систолический объём, МРТ — магнитно-резонансная томография, ОИМ — острый инфаркт миокарда, ОФЭКТ — однофотонная эмиссионная компьютерная томография, ПЖ — правый желудочек, ТДГ — тканевая доплерография, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧТКА — чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика, ЭхоКГ — эхокардиография.

Рукопись получена 30.11.2017

Рецензия получена 01.12.2017

Принята к публикации 04.12.2017

PREDICTIVE VALUE OF ECHOCARDIOGRAPHY IN POST MYOCARDIAL INFARCTION SETTING. PART 1

Krikunov P. V., Vasyuk Yu. A., Krikunova O. V.

Echocardiography is a useful tool for risk stratification and prognosis assessment after myocardial infarction. It was shown, that for prediction related data acquisition, it is possible to apply multiple echocardiographic parameters, such as the volumes and ejection fraction of the left ventricle, wall motion index, left atrium volume, and existence of atrial regurgitation. Development of the method of tissue Doppler and "speckle tracking" led to invention of novel prediction parameters, as deformation, deformation velocity, desynchrony of the left ventricle. Method of contrast echocardiography makes it to evaluate myocardial perfusion and safety of microvasculature, gives valuable data on myocardial viability, which is closely related to prognosis. Stress echocardiography makes it to assess myocardial ischemia and find viable myocardium, and the Doppler of coronary arteries — to evaluate coronary flow reserve. Finally, 3D echo makes possible the gathering of optimal data

on the volumes, functioning and sphericity of the left ventricle, which are significant parameters of long term prognosis.

Russ J Cardiol 2017, 12 (152): 120–128

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-12-120-128>

Key words: echocardiography, mitral regurgitation, myocardial infarction, prognosis, diastolic dysfunction, systolic function of the left ventricle.

A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (MSUMD), Moscow, Russia.

В настоящее время двухмерная (2D) эхокардиография (ЭхоКГ) является одним из наиболее широко используемых методов диагностики острого инфаркта миокарда (ОИМ). Этот метод информативен и безопасен, может с лёгкостью применяться у больничной койки и имеет большое значение для динамического наблюдения за пациентом. Показано, что ЭхоКГ обладает диагностическими преимуществами в постановке диагноза, установлении локализации и размера инфаркта миокарда (ИМ), а также в выявлении механических осложнений после ИМ.

Также ЭхоКГ чрезвычайно полезна при оценке прогноза и стратификации риска.

Основной целью данного обзора является демонстрация возможностей трансторакальной 2D-ЭхоКГ в оценке прогноза после ОИМ. При использовании рутинных, а также более сложных (тканевая доплерэхокардиография (ТДГ) и "speckle tracking") эхокардиографических методик может быть получено большое количество важных прогностических параметров. Также в обзоре обсуждается возможность использования для прогноза контрастной ЭхоКГ

и других современных эхокардиографических методов.

Традиционные ЭхоКГ параметры прогноза при остром инфаркте миокарда

Объёмы левого желудочка и фракция выброса

Функция левого желудочка (ЛЖ) традиционно считается важным предиктором исхода ОИМ. В нескольких крупных исследованиях [1-6] была показана прогностическая значимость фракции выброса ЛЖ (ФВЛЖ) после ИМ, рассчитанной по данным контрастной вентрикулографии. Кроме того, была подтверждена значимость определения ФВЛЖ для оценки прогноза после ИМ по данным ЭхоКГ. Moller JE, et al. [7] обследовали 767 пациентов с ОИМ и показали, что ФВЛЖ, определяемая ЭхоКГ в 1-й день госпитализации в связи с ОИМ, является мощным предиктором общей смертности в течение периода наблюдения, составившего в среднем 19 месяцев.

Несмотря на то, что ФВЛЖ широко используется для характеристики функции ЛЖ, её прогностическое значение после ИМ всё ещё изучается. С одной стороны, низкая ФВЛЖ может быть следствием сниженной сократительной функции из-за обширного повреждения миокарда или резидуальной ишемии; с другой стороны — следствием дилатации ЛЖ, вызванной распространением зоны инфаркта и растяжением рубцовой области миокарда. Кроме того, оценка ФВЛЖ в ранние сроки ИМ может быть неверной из-за наличия оглушённого миокарда. Существует мнение, что конечно-систолический (КСО) и конечно-диастолический объёмы (КДО) ЛЖ могут быть более важными предикторами прогноза, нежели ФВЛЖ. White HD, et al. [8] продемонстрировали на группе в 605 пациентов с ОИМ, что КСО являлся первичным предиктором выживаемости после ИМ (рис. 1). Было показано превосходство прогностического значения КСО по сравнению с ФВ у пациентов со сниженной ФВЛЖ (<50%) или небольшим КСО (<100 мл).

Индекс движения стенки (WMSI) левого желудочка

По мнению некоторых исследователей, оптимальная оценка функции ЛЖ у пациентов после ИМ возможна скорее с помощью анализа сегментарной функции ЛЖ, нежели при анализе глобальной его функции. Данный подход заключается в делении ЛЖ на некоторое количество сегментов и в оценке движения стенок каждого из них. Для этого можно использовать индекс региональной сократимости, или индекс движения стенки (WMSI) ЛЖ, который даёт мощную прогностическую информацию. После ИМ могут выявляться выраженные нарушения локальной сократимости, однако при наличии компенсаторного гиперкинеза интактных сегментов ФВЛЖ может оставаться практически нормальной; именно в таких ситуациях WMSI может более кор-

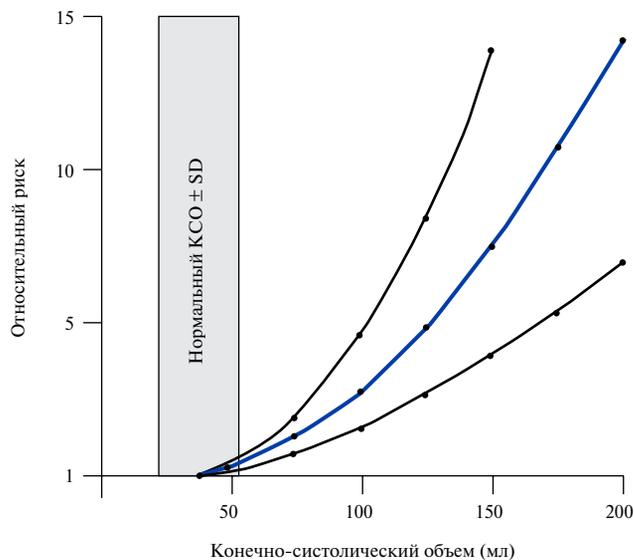


Рис. 1. Взаимосвязь между КСО и относительным риском сердечно-сосудистой смертности в течение периода наблюдения. Выявлена достоверная взаимосвязь между КСО и сердечно-сосудистой смертностью в течение периода наблюдения после ОИМ. Тонкими линиями показаны 95% доверительные интервалы относительного риска. Адаптировано из [8].

Сокращения: КСО — конечно-систолический объём левого желудочка, SD — стандартное отклонение.

ректно отражать степень миокардиального повреждения [9-11].

Прогностическое значение WMSI ЛЖ после ОИМ показано в нескольких относительно небольших исследованиях. Galasko GI, et al. [12] изучали WMSI ЛЖ у 120 пациентов с ОИМ, которым проводился тромболизис. Авторы показали, что WMSI ЛЖ независимо предсказывал сердечно-сосудистые события в течение периода наблюдения, составившего в среднем 13 месяцев. При сравнении с ФВЛЖ, определяемый ЭхоКГ WMSI ЛЖ был более дешёвой и доступной, и как следствие более предпочтительной методикой в случае небольшой дисфункции ЛЖ после ОИМ. В исследовании Carluccio E, et al. [13], 144 пациента с первичным ОИМ и тромболизисом наблюдались в среднем в течение 18 месяцев. У пациентов с сердечно-сосудистыми событиями в течение периода наблюдения перед выпиской WMSI ЛЖ был выше, чем у пациентов без этих событий. При проведении многофакторного анализа WMSI ЛЖ >1,50 оказался наиболее мощным предиктором последующего возникновения сердечно-сосудистых событий ($\chi^2=17,8$, $p<0,0001$). Кроме того, Moller JE, et al. [7] продемонстрировали на более обширной популяции пациентов с ОИМ, что WMSI ЛЖ являлся независимым предиктором смерти (относительный риск 1,15 при увеличении WMSI ЛЖ на каждые 0,2 балла). Также было показано, что WMSI ЛЖ — независимый предиктор госпитализации в связи с прогрессирующей хронической сердечной недостаточности (ХСН)

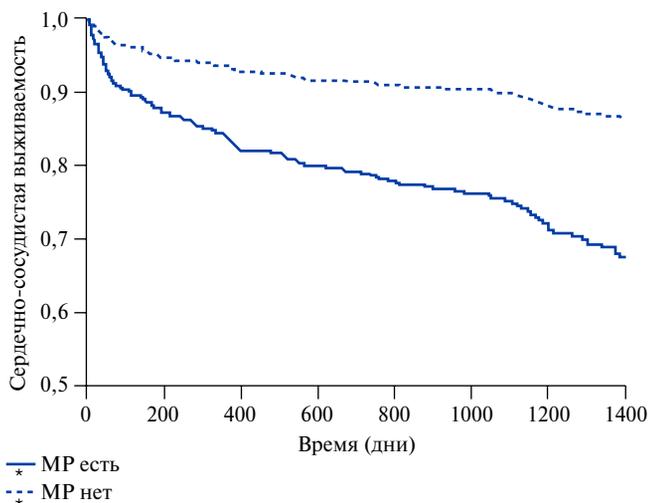


Рис. 2. Кривые Каплан-Мейера сердечно-сосудистой выживаемости у пациентов с наличием и отсутствием митральной регургитации. После ОИМ сердечно-сосудистая выживаемость была лучше у пациентов без митральной регургитации ($p=0,0022$). Адаптировано из [18].

Сокращение: МР — митральная регургитация.

(относительный риск 1,21 при увеличении на каждые 0,2 балла). В этом же исследовании было отмечено, что низкая ФВЛЖ являлась мощным предиктором общей смертности после ОИМ, однако не превосходила WMSI ЛЖ по прогностической значимости. Кроме того, низкая ФВЛЖ не позволяла предсказать госпитализацию в связи в декомпенсацией ХСН.

Гендлин Г. Е. и др. [14] при изучении WMSI ЛЖ у 89 пациентов с ОИМ, 37 из которых проводился тромболизис, сделали вывод о том, что этот показатель независимо предсказывает сердечно-сосудистые события в течение трёх лет наблюдения.

Митральная регургитация

Наличие митральной регургитации после ОИМ часто бессимптомно, в связи с чем у пациентов после ИМ нужно систематически проводить ЭхоКГ. Стандартное цветное доплеровское картирование — высокочувствительный метод для выявления даже небольшой степени митральной регургитации. Кроме того, ЭхоКГ позволяет точно оценивать тяжесть митральной регургитации с помощью измерения эффективной площади регургитационного отверстия, а также объёма регургитации, получаемых с использованием доплерэхокардиографии [15].

У пациентов с ОИМ острая митральная регургитация развивается достаточно часто и является независимым предиктором поздней сердечно-сосудистой и общей смертности [16]. Lehmann KG, et al. [17] обследовали 206 пациентов через 7 часов после первичного ИМ, применяя контрастную вентрикулографию, и показали, что митральная регургитация имеется у 13% пациентов. В исследовании SAVE (Survival And Ventricular Enlargement), Lamas GA, et al. [18] провели субисследование 727 пациентов,

которым ранее проводилась вентрикулография до 16 дня после ИМ. Митральная регургитация имелась у 141 пациента (19%). Наличие митральной регургитации было связано с риском возникновения сердечно-сосудистых событий в течение последующих 3,5 лет наблюдения. У пациентов с митральной регургитацией имелся более высокий уровень сердечно-сосудистой смертности (29% против 12%, $p=0,002$; рис. 2) и более высокая частота тяжёлой сердечной недостаточности (24% против 16%, $p<0,05$), чем у пациентов без неё. Показано, что наличие митральной регургитации являлось независимым фактором сердечно-сосудистой смертности с относительным риском 2,00.

Feinberg MS, et al. [19] в исследовании 417 пациентов с ОИМ с использованием цветного доплеровского картирования, проведенного в течение 48 часов после госпитализации, выявили наличие небольшой митральной регургитации у 29%, а умеренной или тяжёлой — у 6%. Как небольшая, так и значимая митральная регургитация были независимо связаны с повышенным уровнем смертности в течение 1 года с относительным риском 2,31 и 2,85, соответственно. Прогностическое значение митральной регургитации, определяемой ЭхоКГ, было в дальнейшем подтверждено Perez de Isla L, et al. [20], которые обследовали 300 пациентов, госпитализированных в связи с ИМ без подъёма сегмента ST (ИМбпST). При проведении ЭхоКГ в течение первой недели после ИМ митральная регургитация обнаруживалась у 42%. Только она была независимым предиктором плохого отдалённого прогноза в период наблюдения, составившего в среднем 14 месяцев.

Диастолическая функция при остром инфаркте миокарда

У больных ОИМ с помощью доплер-ЭхоКГ может быть получена достоверная информация о диастолической функции, в частности, о типе наполнения ЛЖ (рис. 3) [21, 22]. Показано, что рестриктивный тип наполнения ЛЖ у пациентов с ОИМ является мощным независимым предиктором поздней дилатации ЛЖ и сердечно-сосудистой смертности [23]. В исследовании Nijland F, et al. [24] укорочение времени замедления раннего наполнения (пик E) было описано как наилучший предиктор сердечно-сосудистой смертности у пациентов, госпитализированных по поводу ОИМ. Уровень годичной выживаемости у пациентов без рестриктивного типа наполнения (соотношение пиковой скорости раннего диастолического наполнения (E) и пиковой скорости позднего наполнения (A) было ≤ 1 или между 1 и 2, а время замедления >140 мс) составил 100%, а в группе с рестриктивным наполнением (отношение E/A ≥ 2 или между 1 и 2, и временем замедления ≤ 140 мс) только 50%. Кроме того, уровни 3-летней выживаемости составили 100% и 22%, соответственно.

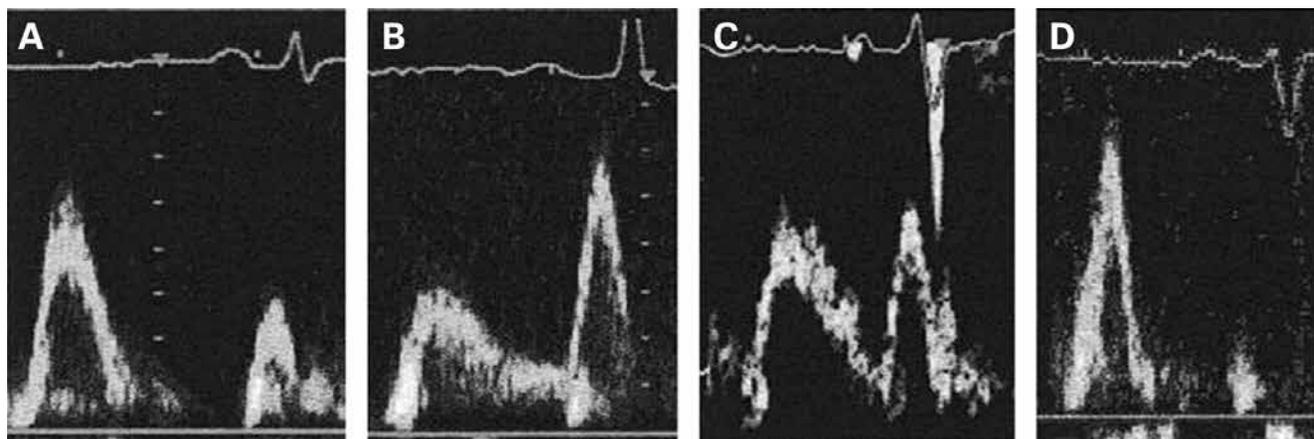


Рис. 3 (А, В, С, D). Импульсно-волновая доплерограмма трансмитрального наполнения ЛЖ. Диастолическая (дис)функция может быть определена с использованием отношения пиковых скоростей раннего (пик E) и позднего (пик A) диастолического наполнения (отношение E/A), а также времени замедления пика E. На данном рисунке представлены примеры различных степеней диастолической дисфункции, определенных с помощью импульсной доплерэхокардиографии. (А) Нормальная диастолическая функция (E>A, нормальное время замедления пика E); (В) нарушенная релаксация (E<A, увеличенное время замедления пика E); (С) псевдонормальный тип наполнения (E=A, нормальное время замедления пика E); (D) рестриктивный тип наполнения (E>>A, укороченное время замедления пика E). Адаптировано из [21].

Помимо более высокого уровня смертности, у пациентов после ОИМ с рестриктивным типом наполнения отмечается более высокий риск развития ХСН. Poulsen SH, et al. [25] в течение 1 года динамического наблюдения после ОИМ выявили ХСН у 71% госпитализированных пациентов с рестриктивным типом наполнения, а у 21% больных прогрессирование ХСН было причиной повторной госпитализации.

Cerisano G, et al. [26] провели доплерографическую оценку диастолической функции ЛЖ у 104 пациентов через три дня после развития ОИМ. Уровень выживаемости при среднем периоде наблюдения 32 месяца у пациентов с рестриктивным типом наполнения ЛЖ составил 79% (время замедления ≤ 130 мс) против 97% у пациентов без рестриктивного типа (время замедления >130 мс; $p=0,003$). Многофакторный анализ показал, что помимо возраста рестриктивный тип наполнения ЛЖ был независимым предиктором низкой выживаемости без сердечно-сосудистых событий.

В мета-анализе 12 проспективных исследований, по данным 3396 перенесших ИМ пациентов, наличие рестриктивного типа наполнения ЛЖ явилось важным независимым предиктором смертности, не связанным с ФВЛЖ, КСО и классом Killip острой сердечной недостаточности [27].

Объём левого предсердия

На доплеровские показатели, отражающие диастолическую функцию ЛЖ, влияет несколько факторов (в особенности, постнагрузка), которые могут быстро меняться после ИМ. В противоположность этому объём левого предсердия (ЛП) менее зависим от острых гемодинамических изменений и отражает подострую или хроническую диастолическую дисфункцию. Прогностическое значение размера и объёма

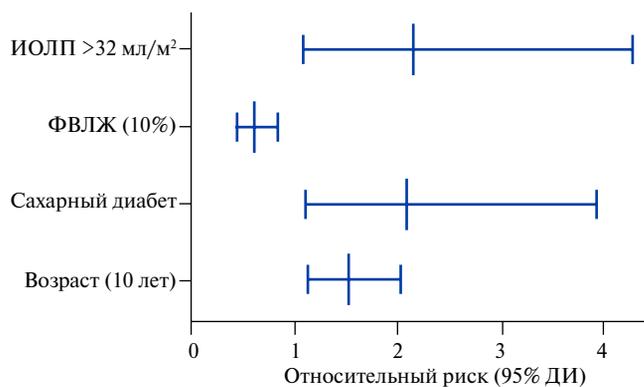


Рис. 4. Независимые предикторы 5-летней смертности пациентов с первичным ИМ (относительный риск (95% доверительный интервал). Помимо сахарного диабета, возраста и ФВЛЖ, ИОЛП является независимым предиктором смертности после ОИМ. Адаптировано из [30].

Сокращения: ИОЛП — индексированный объём левого предсердия, ФВЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ИМ — инфаркт миокарда.

ёма ЛП после ИМ изучалось в нескольких исследованиях [28-30].

Moller JE, et al. [29] оценивали объём ЛП, индексированный к площади поверхности тела (индексированный объём ЛП) при госпитализации 314 пациентов в связи с ОИМ. В течение периода наблюдения, составившего в среднем 15 месяцев, 46 пациентов (15%) умерли. Индексированный объём ЛП был мощным и независимым предиктором смертности (относительный риск 1,05 при увеличении индексированного объема ЛП на 1 мл/м²). Значимость объёма ЛП в отношении клинического исхода после перенесенного ИМ была подтверждена Weinart R, et al. [30]. Авторы продемонстрировали на 395 пациентах с ОИМ, что индексированный объём ЛП,

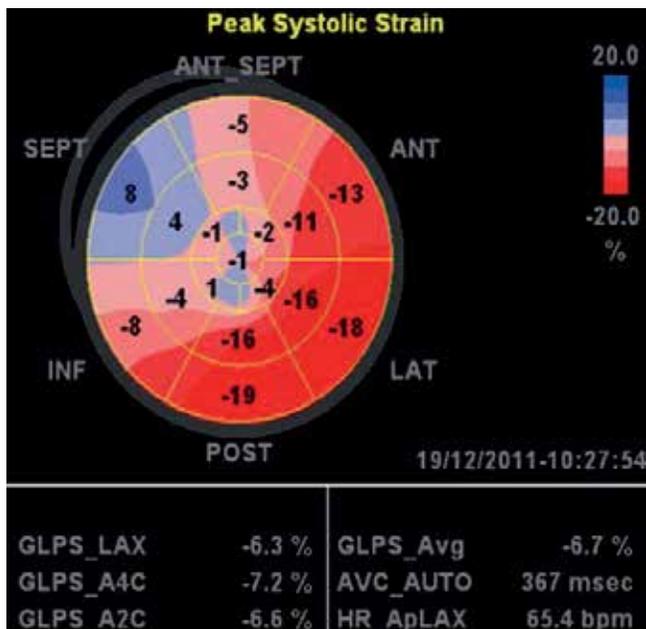


Рис. 5. Полярная диаграмма, отражающая пиковую систолическую продольную деформацию всех 17 сегментов ЛЖ у пациента с нарушениями сократимости. Сегменты ЛЖ с нормальной деформацией окрашены красным (-20,0%), а сегменты со сниженной деформацией — розовым и голубым цветом. У данного пациента инфаркт-зависимой артерией является левая передняя нисходящая коронарная артерия. Снижение пиковой систолической продольной деформации наблюдается в передних и передне-перегородочных сегментах ЛЖ (розовый и голубой цвет), что соответствует области инфаркта. Кроме того, значительно снижена глобальная пиковая систолическая продольная деформация (GLPS_Avg); граница нормальных значений составляет от -20,3% до -24,1%) [39].

Сокращение: ЛЖ — левый желудочек.

определяемый в течении 48 часов после госпитализации, был независимым фактором 5-летней смертности, обладая прогностической значимостью, превышающей значимость клинических и других ЭхоКГ-данных (рис. 4). Пациенты с индексированным объёмом ЛП >32 мл/м² имели значительно более высокую смертность по сравнению с пациентами с индексом объёма ЛП ≤ 32 мл/м² (34,5% против 14,2%, соответственно).

Функция правого желудочка при инфаркте миокарда

Очевидно, что дисфункция ЛЖ связана с неблагоприятным прогнозом у пациентов после ОИМ. Однако значение дисфункции правого желудочка (ПЖ) после ИМ изучено недостаточно. В ЭхоКГ-субисследовании SAVE, проведенном в среднем через 11 дней после ИМ у 416 пациентов с систолической дисфункцией ЛЖ (ФВЛЖ $\leq 40\%$), Zornoff LA, et al. [31] анализировали взаимосвязь функции ПЖ с клиническим исходом. При проведении многофакторного анализа изменение площади ПЖ от окончания диастолы до окончания систолы (фракция изменения площади ПЖ) в апикальной четырёхкамерной пози-

ции явилось независимым предиктором общей и сердечно-сосудистой смертности, а также развития хронической сердечной недостаточности.

В противоположность этим данным, Gadsboll N, et al. [32] не выявили взаимосвязь между функцией ПЖ и годичной смертностью у 423 пациентов после ОИМ, однако у многих из этих пациентов функция ЛЖ была нормальной. Кроме того, в исследовании TIMI-II (Тромболизис при Инфаркте Миокарда), в котором всем пациентам проводили реперфузию (n=1110), нарушения сократимости стенок ПЖ наблюдались лишь у 5% пациентов после ИМ и не были связаны с увеличением смертности в течение годичного динамического наблюдения после выписки из стационара [33]. Однако в эту популяцию вошли только пациенты с нижним ИМ. Очевидно, что для уточнения прогностического значения дисфункции ПЖ после ИМ необходимо проведение более масштабных и продолжительных исследований.

Новые прогностические параметры при инфаркте миокарда

В последнее время широко изучается прогностическое значение деформации ЛЖ (strain), отражающей изменение длины изучаемого сегмента ЛЖ, а также скорости деформации (strain rate), отражающей время, в течение которого происходит деформация этого сегмента, у больных, перенесших ИМ. Продольная, поперечная и циркулярная деформация и скорость деформации ЛЖ могут быть оценены с использованием ТДГ или с помощью недавно предложенной методики “speckle tracking”. В последней методике применяются естественные акустические маркеры, или пятна, которые визуализируются в толще миокарда на стандартных ультразвуковых изображениях сердца. Эта современная методика позволяет различать активное и пассивное сокращение миокарда и, в отличие от ТДГ, независима от угла сканирования, т.к. не основана на доплеровской технологии (рис. 5) [34, 35, 39]. Методика “speckle tracking” была валидирована с использованием микрокристаллов и магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца [36-38].

Глубина некроза сердечной мышцы при ИМ определяет функциональную восстановительную способность миокарда и обладает прогностической значимостью. Традиционно для оценки глубины некроза миокарда используются такие сложные методики, как МРТ с отсроченным контрастированием. Однако Vartdal T, et al. [40] показали, что деформация миокарда также может служить важным предиктором окончательных размеров ИМ, и, следовательно, может быть важным клиническим средством стратификации риска осложнений в острой стадии ИМ. Авторы обследовали 30 пациентов с острым передним ИМ, определяя продольную

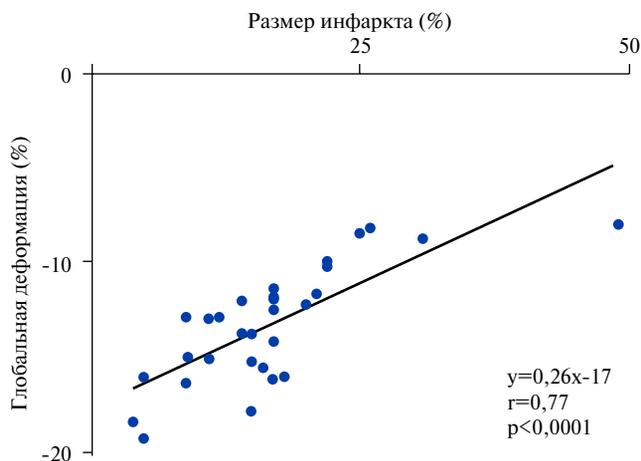


Рис. 6. Взаимосвязь между глобальной продольной деформацией ЛЖ (полученной с помощью эхокардиографии) и размером инфаркта (определённым с помощью МРТ). Размер инфаркта, оцененный с помощью МРТ, имеет обратную взаимосвязь с глобальной деформацией ЛЖ, полученной с помощью эхокардиографии. Адаптировано из [40].

Сокращение: МРТ — магнитно-резонансная томография.

деформацию с помощью ТДГ через 1,5 часа после реваскуляризации. После 9-месячного периода наблюдения для оценки точного объема рубцовой ткани в 16 миокардиальных сегментах была проведена МРТ. Для получения глобальной продольной деформации ЛЖ были усреднены данные деформации 16 сегментов. При этом была выявлена тесная корреляция между глобальной продольной деформацией и размером инфаркта ($r=0,77$; рис. 6). Многофакторный анализ показал, что глобальная пиковая деформация ЛЖ была независимо связана с размером ИМ, измеряемым с помощью МРТ. Кроме того, была выявлена отчетливая обратная взаимосвязь между сегментарной деформацией и степенью трансмуральности рубцовой ткани в отдельных сегментах ($r=0,67$).

В другом исследовании, Zhang Y, et al. [41] изучили данные 47 пациентов с первичным ОИМ и 60 здоровых субъектов, вошедших в группу контроля. В течение нескольких дней после ИМ всем пациентам с ИМ для определения его глубины была проведена ТДГ с расчётом скорости деформации и контрастная МРТ. Пиковая систолическая скорость деформации сегментов с трансмуральным инфарктом была достоверно ниже, чем в сегментах с нормальным миокардом или нетрансмуральным инфарктом (рис. 7). Пороговое значение пиковой систолической скорости деформации, позволяющее выявлять трансмуральную рубцовую ткань с высокой чувствительностью (90,9%) и специфичностью (96,4%), составило $-0,59$ /сек, а пиковая систолическая скорость деформации от $-0,98$ /сек до $-1,26$ /сек позволила отличить субэндокардиальную рубцовую ткань от нормального мио-

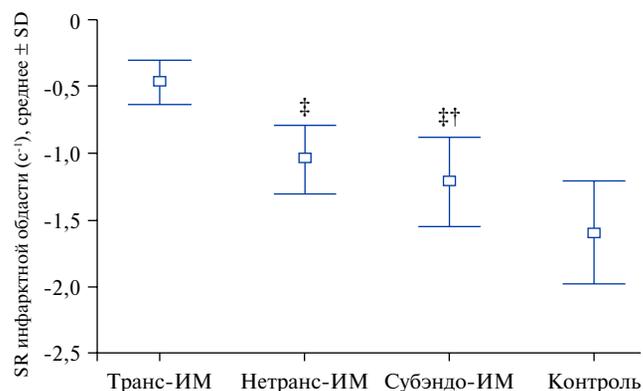


Рис. 7. Средняя пиковая систолическая скорость деформации (SR) в различных инфарктных сегментах. Отмечается взаимосвязь между скоростью деформации и глубиной поражения стенки при ИМ. Наиболее низкие значения скорости деформации наблюдаются у пациентов с трансмуральным ИМ. Адаптировано из [41].

Сокращения: SD — стандартное отклонение, ИМ — инфаркт миокарда, транс ИМ — трансмуральный ИМ, нетранс-ИМ — нетрансмуральный ИМ, субэндо ИМ — субэндокардиальный ИМ.

карда с чувствительностью 81,3% и специфичностью 83,3%. Таким образом, авторы показали, что пиковая скорость деформации может помочь в дифференцировке трансмуральных и нетрансмуральных ИМ и позволяет неинвазивно определять объем рубцовой ткани после ИМ (который отражает размеры нежизнеспособного миокарда).

Если наличие непосредственной связи традиционных прогностических параметров с выживаемостью является уже неоспоримым фактом, то деформация и скорость деформации ЛЖ в основном служат лишь косвенными показателями клинических исходов.

Park YN, et al. [42] обследовали 50 пациентов с острым передним ИМ и первичной реперфузией (чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) у 44 пациентов и тромболитис у шести пациентов) и оценили продольную деформацию ЛЖ как с помощью ТДГ, так и “speckle tracking” в семи сегментах ЛЖ, относящихся к зоне кровоснабжения левой передней нисходящей коронарной артерии. У 22 пациентов наблюдалось ремоделирование ЛЖ (дилатация ЛЖ с увеличением КДО $\geq 15\%$ в процессе динамического наблюдения); у этих пациентов исходно отмечалась значительно более низкая продольная деформация ЛЖ, рассчитанная с помощью двух ЭхоКГ-методик. Деформация, оцененная как с помощью ТДГ, так и “speckle tracking” была независимым предиктором ремоделирования ЛЖ (отношение рисков 1,430 и 1,307, соответственно) в течение 18-месячного динамического наблюдения. Важно отметить, что в этом относительно небольшом исследовании параметры деформации ЛЖ, полученные с помощью

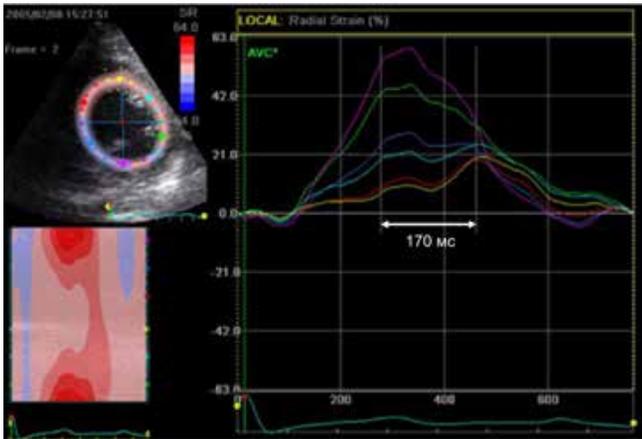


Рис. 8. Кривые радиальной деформации пациента через 2 дня после острого ИМ с инфаркт-связанной левой передней нисходящей коронарной артерией. По оси X представлено время. По оси Y представлена степень радиальной деформации, наблюдаемой в передне-перегородочных сегментах. Наибольшее снижение радиальной деформации наблюдалось в передне-перегородочных сегментах ЛЖ. Кроме того, в передне-перегородочных сегментах была показана значительная диссинхрония ЛЖ, т.к. они активируются в последнюю очередь. Диссинхрония ЛЖ определялась как временная разница между первыми и последними сегментами, достигающими максимальной радиальной деформации. В данном примере степень диссинхронии ЛЖ составила 170 мс между наиболее ранними и наиболее поздними активируемыми сегментами. Адаптировано из [48].

Сокращения: ЛЖ — левый желудочек, ИМ — инфаркт миокарда.

обеих методик, были независимыми предикторами смерти или застойной сердечной недостаточности в течение периода динамического наблюдения (отношение рисков 1,436 и 1,455, соответственно). Кроме того, Hung CL, et al. [43] продемонстрировали на более чем 600 пациентах, участвовавших в исследовании VALIANT (валсартан при остром инфаркте миокарда), что как деформация, так и скорость деформации ЛЖ (оцениваемые с помощью методики “speckle tracking”) — независимые предикторы смерти, в особенности, скорость деформации, прогностическая значимость которой после ИМ, превосходила прогностическую значимость ФВЛЖ.

Также имеются сведения о прогностической значимости систолической скорости движения митрального кольца (S'). Так, Biering-Sørensen T, et al. [44] изучали прогностическую значимость ТДГ после ОИМ с подъемом сегмента ST у 391 пациента после первичной чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластики (ЧТКА). Авторами было показано, что у пациентов с низкой скоростью пика s' имелось более чем двукратное повышение комбинированной конечной точки (общая смертность, повторный ИМ или госпитализация по поводу ХСН) по сравнению с пациентами с высокой S' (отношение рисков 2,60). Liu S, et al. [45] также показали, что S' была мощным предиктором дальнейшего течения ИБС при остром коронарном синдроме.

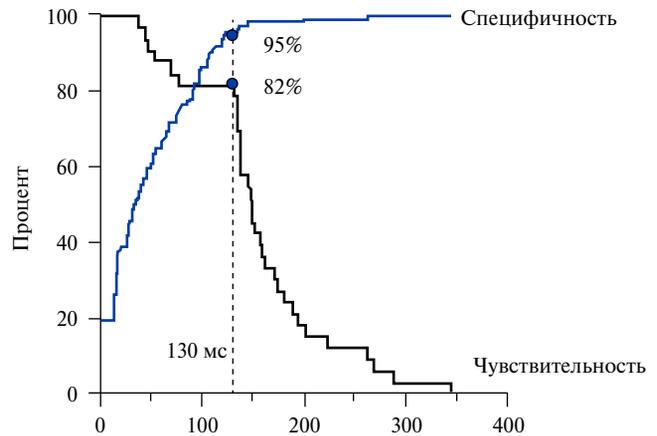


Рис. 9. ROC-анализ для определения оптимального значения диссинхронии ЛЖ для предсказания ремоделирования ЛЖ. При использовании порогового значения 130 мс, была получена 82% чувствительность и 95% специфичность в предсказании развития ремоделирования ЛЖ через 6 месяцев динамического наблюдения. Адаптировано из [48].

Сокращение: ЛЖ — левый желудочек.

В нескольких исследованиях, применявших методику ТДГ, также показана прогностическая роль комбинированного диастолического индекса E/e' в качестве прогностического маркера после ИМ [44, 46].

Диссинхрония левого желудочка

Клиническая значимость постинфарктного ремоделирования ЛЖ, т.е. увеличения объемов ЛЖ со снижением ФВ, была ранее подчеркнута White HD, et al. [8]. У пациентов, умерших в период динамического наблюдения после ИМ, имелись значительно большие объемы ЛЖ и более низкая ФВ по сравнению с выжившими. Кроме того, авторы установили, что КСО ЛЖ является первичным предиктором выживаемости после ИМ. Таким образом, раннее выявление пациентов с риском развития ремоделирования ЛЖ является важным для определения прогноза и оптимизации медикаментозного лечения.

Mollema SA, et al. [47] обследовали 124 пациента с ОИМ, подвергшихся первичной ЧТКА. Через 48 часов после вмешательства была проведена двухмерная ЭхоКГ с расчетом диссинхронии ЛЖ с помощью цветовой ТДГ. Авторы обнаружили, что наличие исходной диссинхронии ЛЖ (≥ 65 мс) имело строгую взаимосвязь ($r=0,73$) со степенью дилатации ЛЖ через 6 месяцев динамического наблюдения. В другом исследовании тех же авторов было показано, что диссинхрония ЛЖ, оцениваемая с помощью анализа радиальной деформации по данным speckle tracking, является ранним предиктором ремоделирования ЛЖ (увеличения КСО ЛЖ $\geq 15\%$) через 6 месяцев динамического наблюдения после ОИМ (рис. 8) [48]. В него были включены 178 пациентов, госпитализированных с ОИМ, подвергшихся первичной ЧТКА. Через 48 ч после вмешательства была проведена двухмерная

ЭхоКГ с расчетом диссинхронии ЛЖ. У пациентов с развитием ремоделирования ЛЖ к 6 месяцам наблюдения (20%) имелись сопоставимые характеристики с группой без ремоделирования ЛЖ (80%), за исключением более высоких максимальных значений тропонина Т, креатинфосфокиназы, индекса движения стенки, соотношения E/e' (отношение скорости раннего митрального кровотока к скорости раннего диастолического движения митрального кольца), а также большей степени диссинхронии ЛЖ. Многофакторный анализ показал, что диссинхрония ЛЖ явилась независимым предиктором ремоделирования ЛЖ. При ROC-анализе отмечено, что пороговое значение диссинхронии ЛЖ в 130 мс обладает 82% чувствительностью и 95% специфичностью в предсказании ремоделирования ЛЖ через 6 месяцев динамического наблюдения (рис. 9). Несмотря на отсутствие анализа выживаемости, была подчеркнута важность выявления диссинхронии ЛЖ >130 мс через 48 ч после поступления в отношении клинических исходов ОИМ (развития ремоделирования ЛЖ) [48].

Литература

- Burns RJ, Gibbons RJ, Yi Q, et al. The relationships of left ventricular ejection fraction, end systolic volume index and infarct size to six month mortality after hospital discharge following myocardial infarction treated by thrombolysis. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 30-6. DOI: 10.1016/S0735-1097(01)01711-9.
- Dagres N, Hindricks G. Risk stratification after myocardial infarction: is left ventricular ejection fraction enough to prevent sudden cardiac death? *Eur Heart J*. 2013; 34 (26): 1964-71. DOI: 10.1093/eurheartj/eh1109.
- Berstein LL, Novikov VI, Vishnevsky AY, et al. Left ventricular remodeling after acute myocardial infarction and the ways of its prediction. *Vestnik of Saint-Petersburg university* 2008; 11 (2): 3-17. (In Russ.) Берштейн Л.Л., Новиков В.И., Вишневецкий А.Ю., и др. Ремоделирование левого желудочка после острого инфаркта миокарда и возможности его прогнозирования. *Вестник Санкт-Петербургского университета*. 2008; 11 (2): 3-17. УДК: 616-005:611.127.
- Berstein LL, Novikov VI, Grishkin YuN. Prediction of left ventricle end-systolic index increase after acute myocardial infarction. *Ultrasound and Functional Diagnostics* 2007; 6: 87-96. (In Russ.) Берштейн Л.Л., Новиков В.И., Гришкин Ю.Н. Прогноз увеличения конечно-систолического индекса левого желудочка после острого инфаркта миокарда. *Ультразвуковая и функциональная диагностика*. 2007; 6: 87-96.
- Berstein LL, Novikov VI, Grishkin YuN, et al. Prediction of left ventricle end-systolic index increase after acute myocardial infarction. *Echocardiographic predictors of left ventricular remodeling in the long term period after acute myocardial infarction. Cardiovascular therapy and prevention* 2005; 4 (4-S), 42. (In Russ.) Берштейн Л.Л., Новиков В.И., Гришкин Ю.Н. и др. Эхокардиографические предикторы ремоделирования левого желудочка в отдаленные сроки после острого инфаркта миокарда. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2005; 4 (4-S), 42.
- Martsevich SYu, Ginzburg ML, Kutishenko NP, et al. Lyubertsy mortality study (LMS): factors influencing the long-term survival after myocardial infarction. *Preventive Medicine* 2013, 2, 32-8. (In Russ.) (Марцевич С.Ю., Гинзбург М.Л., Кутишенко Н.П. и др. Люберецкое исследование смертности (исследование ЛИС): факторы, влияющие на отдаленный прогноз жизни после перенесенного инфаркта миокарда. *Профилактическая медицина*. 2013, 2, 32-8).
- Moller JE, Hillis GS, Oh JK, et al. Wall motion score index and ejection fraction for risk stratification after acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2006; 151: 419-25. DOI: 10.1016/j.ahj.2005.03.042.
- White HD, Norris RM, Brown MA, et al. Left ventricular end systolic volume as the major determinant of survival after recovery from myocardial infarction. *Circulation* 1987; 76: 44-51. DOI: 10.1161/01.CIR.76.1.44.
- Mollema SA, Nucifora G, Bax JJ. Prognostic value of echocardiography after acute myocardial infarction. *Heart* 2009; 95: 1732-45. DOI: 10.1136/hrt.2008.161836.
- Obeidat O, Alam M, Divine GW, et al. Echocardiographic Predictors of Prognosis After First Acute Myocardial Infarction. *Am J Cardiol* 2004; 94: 1278-80. DOI: 10.1016/j.amjcard.2004.07.112.
- Feigenbaum H. Role of echocardiography in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1990; 66: 17H-22H. DOI: 10.1016/0002-9149(90)90571-H.
- Galasko GI, Basu S, Lahiri A, et al. A prospective comparison of echocardiographic wall motion score index and radionuclide ejection fraction in predicting outcome following acute myocardial infarction. *Heart* 2001; 86: 271-6. DOI: 10.1136/heart.86.3.271.
- Carluccio E, Tommasi S, Bentivoglio M, et al. Usefulness of the severity and extent of wall motion abnormalities as prognostic markers of an adverse outcome after a first myocardial infarction treated with thrombolytic therapy. *Am J Cardiol* 2000; 85: 411-5. DOI: 10.1016/S0002-9149(99)00764-X.
- Gendlin GE, Storzshakov GI, Ruleva EV, et al. Long-term prognosis after myocardial infarction. *The Journal of General Medicine* 2005, 2, 56-63. (In Russ.) Гендлин Г.Е., Сторожак Г.И., Рулева Е.В. и др. Отдаленный прогноз после перенесенного инфаркта миокарда. *Лечебное дело*. 2005, 2, 56-63.
- Bursi F, Enriquez-Sarano M, Jacobsen SJ, et al. Mitral regurgitation after myocardial infarction: a review. *Am J Med* 2006; 119: 103-12. DOI: 10.1016/j.amjmed.2005.08.025.
- Persson A, Hartford M, Herlitz J, et al. Long-term prognostic value of mitral regurgitation in acute coronary syndromes. *Heart* 2010; 96: 1803-8. DOI: 10.1136/hrt.2010.203059.
- Lehmann KG, Francis CK, Dodge HT. Mitral regurgitation in early myocardial infarction. Incidence, clinical detection, and prognostic implications. *TIMI Study Group. Ann Intern Med* 1992; 117: 10-7. DOI: 10.7326/0003-4819-117-1-10.
- Lamas GA, Mitchell GF, Flaker GC, et al. Clinical significance of mitral regurgitation after acute myocardial infarction. *Survival And Ventricular Enlargement Investigators. Circulation* 1997; 96: 827-33. DOI: 10.1161/01.CIR.96.3.827.
- Feinberg MS, Schwammenthal E, Shlizerman L, et al. Prognostic significance of mild mitral regurgitation by color Doppler echocardiography in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2000; 86: 903-7. DOI: 10.1016/S0002-9149(00)01119-X.
- Perez de Isla L, Zamorano J, Quezada M, et al. Prognostic significance of functional mitral regurgitation after a first non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *Eur Heart J* 2006; 27: 2655-60. DOI: 10.1093/eurheartj/ehl287.
- Moller JE, Sondergaard E, Poulsen SH, et al. Pseudonormal and restrictive filling patterns predict left ventricular dilation and cardiac death after a first myocardial infarction: a serial color M-mode Doppler echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 1841-6. DOI: 10.1016/S0735-1097(00)00965-7.
- Whalley GA, Gamble GD, Doughty RN. Restrictive diastolic filling predicts death after acute myocardial infarction: systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Heart* 2006; 92: 1588-94. DOI: 10.1136/hrt.2005.083055.
- Moller JE, Pellikka PA, Hillis GS, et al. Prognostic importance of diastolic function and filling pressure in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 2006; 114: 438-44. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.601005.
- Nijland F, Kamp O, Karremans AJ, et al. Prognostic implications of restrictive left ventricular filling in acute myocardial infarction: a serial Doppler echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1618-24. DOI: 10.1016/S0735-1097(97)00369-0.
- Poulsen SH, Jensen SE, Egstrup K. Longitudinal changes and prognostic implications of left ventricular diastolic function in first acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1999; 137: 910-8. DOI: 10.1016/S0002-8703(99)70416-3.

26. Cerisano G, Bolognese L, Buonamici P, et al. Prognostic implications of restrictive left ventricular filling in reperfused anterior acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 793-9. DOI: 10.1016/S0735-1097(00)01203-1.
27. Moller JE, Whalley GA, Dini FL, et al. Independent prognostic importance of a restrictive left ventricular filling pattern after myocardial infarction: an individual patient meta analysis: Meta Analysis Research Group in Echocardiography acute myocardial infarction. *Circulation* 2008; 117: 2591-8. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.738625.
28. Sakaguchi E., Yamada A, Sugimoto K, et al. Prognostic value of left atrial volume index in patients with first acute myocardial infarction. *European Journal of Echocardiography* 2011; 12: 440-4. DOI: 10.1093/ejehocard/jer058.
29. Moller JE, Hillis GS, Oh JK, et al. Left atrial volume: a powerful predictor of survival after acute myocardial infarction. *Circulation* 2003; 107: 2207-12. DOI: 10.1161/01.CIR.0000066318.21784.43.
30. Beinart R, Boyko V, Schwammenthal E, et al. Long-term prognostic significance of left atrial volume in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 327-34. DOI: 10.1016/j.jacc.2004.03.062.
31. Zornoff LA, Skali H, Pfeffer MA, et al. Right ventricular dysfunction and risk of heart failure and mortality after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1450-5. DOI: 10.1016/S0735-1097(02)01804-1.
32. Gadsboll N, Hoiland-Carlson PF, Madsen EB, et al. Right and left ventricular ejection fractions: relation to one year prognosis in acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 1987; 8: 1201-9. DOI: 10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a062193.
33. Berger PB, Ruocco NA Jr, Ryan TJ, et al. Frequency and significance of right ventricular dysfunction during inferior wall left ventricular myocardial infarction treated with thrombolytic therapy (results from the thrombolysis in myocardial infarction [TIMI] II trial). The TIMI Research Group. *Am J Cardiol* 1993; 71: 1148-52. DOI: 10.1016/0002-9149(93)90637-R.
34. Reisner SA, Lysyansky P, Agmon Y, et al. Global longitudinal strain: a novel index of left ventricular systolic function. *J Am Soc Echocardiogr* 2004; 17: 630-3. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.echo.2004.02.011>.
35. Serri K, Reant P, Lafitte M, et al. Global and regional myocardial function quantification by two-dimensional strain: application in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 1175-81. DOI: 10.1016/j.jacc.2005.10.061.
36. Amundsen BH, Helle-Valle T, Edvardsen T, et al. Noninvasive myocardial strain measurement by speckle tracking echocardiography: validation against sonomicrometry and tagged magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 789-93. DOI: 10.1016/j.jacc.2005.10.040.
37. Langeland S, Wouters PF, Claus P, et al. Experimental assessment of a new research tool for the estimation of two-dimensional myocardial strain. *Ultrasound Med Biol* 2006; 32: 1509-13. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2006.06.021.
38. Notomi Y, Lysyansky P, Setser RM, et al. Measurement of ventricular torsion by two-dimensional ultrasound speckle tracking imaging. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 2034-41. DOI: 10.1016/j.jacc.2005.02.082.
39. Anwar AM. Global and segmental myocardial deformation by 2D speckle tracking compared to visual assessment. *World J Cardiol* 2012; 4 (12): 341-6. DOI: 10.4330/wjcv.4.i12.341.
40. Vartdal T, Brunvand H, Pettersen E, et al. Early prediction of infarct size by strain Doppler echocardiography after coronary reperfusion. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 1715-21. DOI: 10.1016/j.jacc.2006.12.047.
41. Zhang Y, Chan AK, Yu CM, et al. Strain rate imaging differentiates transmural from non-transmural myocardial infarction: a validation study using delayed-enhancement magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 864-71. DOI: 10.1016/j.jacc.2005.05.054.
42. Park YH, Kang SJ, Song JK, et al. Prognostic value of longitudinal strain after primary reperfusion therapy in patients with anterior-wall acute myocardial infarction. *J Am Soc Echocardiogr* 2008; 21: 262-7. DOI: 10.1016/j.echo.2007.08.026.
43. Hung CL, Verma A, Uno H, et al. VALIANT investigators. Longitudinal and circumferential strain rate, left ventricular remodeling, and prognosis after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2010 Nov 23; 56 (22): 1812-22. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.06.044.
44. Biering-Sørensen T, Jensen JS, Pedersen S, et al. Doppler tissue imaging is an independent predictor of outcome in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *Am Soc Echocardiogr*. 2014 Mar; 27 (3): 258-67. DOI: 10.1016/j.echo.2013.11.005.
45. Liu S, Moussa M, Wassef AW, et al. The Utility of Systolic and Diastolic Echocardiographic Parameters for Predicting Coronary Artery Disease Burden as Defined by the SYNTAX Score. *Echocardiography*. 2016 Jan; 33 (1): 14-22. DOI: 10.1111/echo.12995.
46. Snopek G, Drewniak W, Borys M, Dabrowski M. Prognostic value of tissue Doppler echocardiographic imaging in elderly patients with acute myocardial infarction. *Echocardiography*. 2011 Mar; 28 (3): 298-302. DOI: 10.1111/j.1540-8175.2010.01336.x.
47. Mollema SA, Bleeker GB, Liem SS, et al. Does left ventricular dyssynchrony immediately after acute myocardial infarction result in left ventricular dilatation? *Heart Rhythm* 2007; 4: 1144-8. DOI: 10.1016/j.hrthm.2007.05.018.
48. Mollema SA, Liem SS, Suffoletto MS, et al. Left ventricular dyssynchrony acutely after myocardial infarction predicts left ventricular remodeling. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 1532-40. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.07.025.
49. Ng AC, Tran da T, Newman M, et al. Comparison of left ventricular dyssynchrony by two-dimensional speckle tracking versus tissue Doppler imaging in patients with non-ST-elevation myocardial infarction and preserved left ventricular systolic function. *Am J Cardiol* 2008; 102: 1146-50. DOI: 10.1016/j.amjcard.2008.06.033.

ПЕРЕЧЕНЬ МАТЕРИАЛОВ, ОПУБЛИКОВАННЫХ В РОССИЙСКОМ КАРДИОЛОГИЧЕСКОМ ЖУРНАЛЕ В 2017 ГОДУ

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

<i>Рабочая группа по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности Европейского Общества кардиологов (ESC)</i> РЕКОМЕНДАЦИИ ESC ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ОСТРОЙ И ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ 2016	2017; 1 (141): 7-81
<i>Рабочая группа по онкологическим заболеваниям и сердечно-сосудистой токсичности Европейского общества кардиологов (ЕОК)</i> МЕМОРАНДУМ ESC ПО ЛЕЧЕНИЮ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ТОКСИЧНОСТИ, РАЗРАБОТАННЫЙ ПОД ЭГИДОЙ КОМИТЕТА ПО ПРАКТИКЕ ESC 2016	2017; 3 (143): 105-139
<i>Рабочая группа Европейского общества кардиологов (ЕОК) и Европейского общества атеросклероза (ЕОА) по диагностике и лечению дислипидемий</i> РЕКОМЕНДАЦИИ ЕОК/ЕОА ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ДИСЛИПИДЕМИЙ 2016	2017; 5(145): 7-77
<i>Шестой совместный пересмотр клинических рекомендаций рабочей группой Европейского общества кардиологов (ЕОК) и других обществ по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике (составлен представителями десяти обществ и приглашенными экспертами)</i> ЕВРОПЕЙСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРОФИЛАКТИКЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ (ПЕРЕСМОТР 2016).....	2017; 6(146): 7-85
<i>Рабочая группа по лечению пациентов с фибрилляцией предсердий Европейского общества кардиологов (ЕОК)</i> РЕКОМЕНДАЦИИ ESC ПО ЛЕЧЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ, РАЗРАБОТАННЫЕ СОВМЕСТНО С EACTS	2017; 7(147): 7-86

ОФИЦИАЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

<i>От имени целевой группы редакторов сети Европейского общества кардиологов</i> СОВМЕСТНЫЙ ДОСТУП К ДАННЫМ. НОВАЯ РЕДАКЦИОННАЯ ИНИЦИАТИВА МЕЖДУНАРОДНОГО КОМИТЕТА РЕДАКТОРОВ МЕДИЦИНСКИХ ЖУРНАЛОВ. ПОСЛЕДСТВИЯ ДЛЯ СЕТИ РЕДАКТОРОВ	2017; 5(145): 78-84
<i>Совет Экспертов Российского кардиологического общества (РКО), Национального общества по изучению атеросклероза (НОА), Российского общества кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики (РосОКР)</i> РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ FOURIER. НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ ОЧЕНЬ ВЫСОКОГО СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА	2017; 5(145): 85-90

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

<i>Благова О. В., Недоступ А. В.</i> КЛАССИФИКАЦИЯ НЕКОРОНАРОГЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ СЕРДЦА: НАШ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ.....	2017; 2 (142): 7-21
--	---------------------

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

<i>Fontes A. M. G. G., Garner D. M., Amaral J. A. T. do, Abreu L. C. de, Raimundo R. D., Osório E. C., Valenti V. E.</i> ГЛОБАЛЬНЫЕ ХАОТИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ РИТМА СЕРДЦА ВО ВРЕМЯ МУЗЫКАЛЬНОЙ ЗВУКОВОЙ СТИМУЛЯЦИИ.....	2017; 9 (149): 60-64
<i>Айрапетян М. А., Лучинкина Е. Е., Гордеев И. Г., Таратухин Е. О.</i> КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОЛА И ФОРМЫ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА БЕЗ ПОДЪЕМА СЕГМЕНТА ST.....	2017; 8 (148): 31-35
<i>Алиева И. Н., Благова О. В., Гагарина Н. В., Недоступ А. В., Коган Е. А., Седов В. П., Кадочникова В. В., Донников А. Е., Зайденев В. А., Куприянова А. Г., Терновой С. К.</i> ВОЗМОЖНОСТИ МУЛЬТИСПИРАЛЬНОЙ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ В ДИАГНОСТИКЕ МИОКАРДИТА И ОПРЕДЕЛЕНИИ ПРОГНОЗА У БОЛЬНЫХ С СИНДРОМОМ ДИЛАТАЦИОННОЙ КАРДИОМИОПАТИИ В СОПОСТАВЛЕНИИ С БИОПСИЕЙ МИОКАРДА	2017; 2 (142): 39-49
<i>Антропова О. Н., Осипова И. В., Кондаков В. Д.</i> ПОВЫШЕННАЯ СТРЕСС-РЕАКТИВНОСТЬ У МУЖЧИН С ВЫСОКИМ НОРМАЛЬНЫМ АРТЕРИАЛЬНЫМ ДАВЛЕНИЕМ И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ: ЕСТЬ ЛИ ВЛИЯНИЕ НА СОСУДЫ?.....	2017; 4 (144): 18-22
<i>Архипов О. Г., Сумин А. Н.</i> ДИАСТОЛИЧЕСКАЯ ДИСФУНКЦИЯ ПРАВОГО ЖЕЛУДОЧКА У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА	2017; 3 (143): 37-45
<i>Ахмедова Э. Б., Марданов Б. У., Мамедов М. Н.</i> ВЛИЯНИЕ СОМАТИЧЕСКОЙ КОМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИИ НА ТЕЧЕНИЕ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА.....	2017; 9 (149): 55-59
<i>Бабаев М. А., Еременко А. А., Дымова О. В., Полякова П. В., Федулова С. В., Фролова Ю. В.</i> ПРИМЕНЕНИЕ ЛЕВОСИМЕНДАНА ПРИ ПОДГОТОВКЕ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ К КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИМ ОПЕРАЦИЯМ	2017; 3 (143): 59-62
<i>Бабокин В. Е., Пронина В. П., Мищенко Ю. В., Ананко В. А., Мартаков М. А.</i> РЕЗУЛЬТАТЫ МОДИФИЦИРОВАННОЙ ЛЕВОЖЕЛУДОЧКОВОЙ РЕКОНСТРУКЦИИ С ОЦЕНКОЙ ГЕОМЕТРИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У БОЛЬНЫХ С ПОСТИНФАРКТНОЙ АНЕВРИЗМОЙ СЕРДЦА	2017; 8 (148): 19-23
<i>Баев В. М., Самсонова О. А., Агафонова Т. Ю., Дусакова Р. Ш.</i> КЛИНИЧЕСКИЕ И ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ВЕНОЗНОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ У МОЛОДЫХ ЖЕНЩИН С ИДИОПАТИЧЕСКОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПОТЕНЗИЕЙ.....	2017; 9 (149): 50-54

Барбараш О. Л., Кашталап В. В., Быкова И. С., Эрлих А. Д., Грацианский Н. А. от имени участников регистра РЕКОРД-3 ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ И СТАЦИОНАРНОГО ЭТАПА ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОЛА (ПО ДАННЫМ РОССИЙСКОГО РЕГИСТРА ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА "РЕКОРД-3")	2017; 6 (146): 122-131
Барбараш О. Л., Семенов В. Ю., Самородская И. В., Евсеева М. В., Рожков Н. А., Сумин А. Н., Барбараш Л. С. КОМОРБИДНАЯ ПАТОЛОГИЯ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА ПРИ КОРОНАРНОМ ШУНТИРОВАНИИ: ОПЫТ ДВУХ КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ ЦЕНТРОВ	2017; 3 (143): 6-13
Безденежных А. В., Сумин А. Н., Казачек Я. В., Осокина А. В., Кондрикова Н. В., Байракова Ю. В., Иванов С. В., Барбараш О. Л. ФАКТОРЫ РИСКА И КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ НЕКОРОНАРНОГО АТЕРОСКЛЕРОЗА У ПАЦИЕНТОВ ЧЕРЕЗ ГОД ПОСЛЕ КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ	2017; 5 (145): 117-125
Белая И. Е. ОПТИМИЗАЦИЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ИНФАРКТОМ МИОКАРДА, СОЧЕТАННЫМ С НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ	2017; 11 (151): 47-55
Бернс С. А., Шмидт Е. А., Макеева О. А., Гончарова И. А., Салахов Р. Р., Нагирняк О. А., Барбараш О. Л. РОЛЬ ВАРИАБЕЛЬНЫХ САЙТОВ G-1082A И C-592A ГЕНА IL10 В РАЗВИТИИ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ИСХОДОВ В ТЕЧЕНИЕ ГОДА НАБЛЮДЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ БЕЗ ПОДЪЕМА СЕГМЕНТА ST	2017; 10 (150): 17-22
Благова О. В., Недоступ А. В., Седов В. П., Коган Е. А., Паша С. П., Гагарина Н. В., Алиева И. Н., Седов А. В., Царегородцев Д. А., Куликова В. А., Шепелева Н. Е., Саркисова Н. Д. КЛИНИЧЕСКИЕ МАСКИ АМИЛОИДОЗА С ПОРАЖЕНИЕМ СЕРДЦА: ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ	2017; 2 (142): 68-79
Бляхман Ф. А., Зиновьева Ю. А., Мехдиева К. Р., Найдич А. М., Соколов С. Ю., Тимохина В. Э. ЛОЖНЫЕ СУХОЖИЛИЯ В ЛЕВОМ ЖЕЛУДОЧКЕ	2017; 2 (142): 87-91
Бойцов С. А., Зайратьянц О. В., Андреев Е. М., Самородская И. В. СРАВНЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СМЕРТНОСТИ ОТ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА СРЕДИ МУЖЧИН И ЖЕНЩИН СТАРШЕ 50 ЛЕТ В РОССИИ И США	2017; 6 (146): 100-107
Вайханская Т. Г., Сивицкая Л. Н., Даниленко Н. Г., Сидоренко И. В., Давыденко О. Г. БОЛЕЗНЬ ДАНОНА: РЕДКО ВЫЯВЛЯЕМОЕ СИСТЕМНОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ С LAMP2-КАРДИОМИОПАТИЕЙ	2017; 10 (150): 93-99
Васильев А. П., Стрельцова Н. Н. АЭРОБНО-ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ УВЕЛИЧЕНИЯ ПЕРЕНОСИМОСТИ ФИЗИЧЕСКИХ НАГРУЗОК У БОЛЬНЫХ СТЕНОКАРДИЕЙ ПОД ВЛИЯНИЕМ АНТИАНГИНАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ	2017; 12 (152): 55-61
Галстян К. О., Недосугова Л. В., Никифоров Н. Г., Колмычкова К. И., Кириченко Т. В., Собенин И. А. ЗНАЧЕНИЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ M1 И M2 ПОЛЯРИЗАЦИИ МОНОЦИТОВ-МАКРОФАГОВ КРОВИ В ОЦЕНКЕ РИСКА РАЗВИТИЯ АТЕРОСКЛЕРОЗА ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА ПО СРАВНЕНИЮ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА	2017; 12 (152): 21-25
Гарганеева А. А., Кужелева Е. А., Александренко В. А. ПОПУЛЯЦИОННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ОТДАЛЕННЫХ ИСХОДОВ ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА В ТОМСК	2017; 11 (151): 27-30
Гарганеева Н. П., Таминова И. Ф., Ворожцова И. Н. ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИЧЕСКИЙ КОНТРОЛЬ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У СПОРТСМЕНОВ В ПРОЦЕССЕ ПОДГОТОВКИ К СОРЕВНОВАНИЯМ	2017; 12 (152): 36-40
Гафаров В. В., Громова Е. А., Панов Д. О., Гагулин И. В., Гафарова А. В. ВЫСОКИЙ УРОВЕНЬ ТРЕВОЖНОСТИ И РИСК РАЗВИТИЯ В ТЕЧЕНИЕ 16 ЛЕТ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ СРЕДИ НАСЕЛЕНИЯ В РОССИИ/СИБИРИ (ПРОГРАММА ВОЗ "MONICA-ПСИХОСОЦИАЛЬНАЯ")	2017; 1 (141): 106-113
Глоц Д. Д., Новак Э. ВЛИЯНИЕ ВЕЛОТРЕНИРОВОК В ПОМЕЩЕНИИ НА ПАРАМЕТРЫ ГЕМОДИНАМИКИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА МУЖЧИН С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И ПОСЛЕ ИНФАРКТА МИОКАРДА	2017; 3 (143): 46-53
Гринштейн Ю. И., Шабалин В. В., Руф Р. Р., Петрова М. М., Артюхов И. П., Шальнова С. А. ВЗАИМОСВЯЗЬ ГИПЕРУРИКЕМИИ, ФУНКЦИИ ПОЧЕК И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ У НАСЕЛЕНИЯ КРУПНОГО РЕГИОНА ВОСТОЧНОЙ СИБИРИ	2017; 6 (146): 86-91
Гомбожапова А. Э., Роговская Ю. В., Ребенкова М. С., Кжышковская Ю. Г., Рябов В. В. CD68 И СТАБИЛИН-1 ПОЗИТИВНЫЕ МАКРОФАГИ В ПОСТИНФАРКТНОЙ РЕГЕНЕРАЦИИ МИОКАРДА	2017; 11 (151): 56-61
Драпкина О. М., Шепель Р. Н., Деева Т. А. ОЦЕНКА УРОВНЯ ГАЛЕКТИНА-3 У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ И ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА	2017; 3 (143): 30-36
Дружилов М. А., Бетелева Ю. Е., Дружилова О. Ю., Андреева Е. С., Кузнецова Т. Ю. РОЛЬ ЭПИКАРДИАЛЬНОГО ОЖИРЕНИЯ В РАЗВИТИИ СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ СЕРДЦА	2017; 4 (144): 35-39
Дуболазова Ю. В., Драпкина О. М. ПРИМЕНЕНИЕ ГАЛЕКТИНА-3 И NT-PROBNP В КАЧЕСТВЕ БИОМАРКЕРОВ ДЕКОМПЕНСИРОВАННОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ	2017; 1 (141): 95-101
Евстифеева С. Е., Шальнова С. А., Деев А. Д., Белова О. А., Гринштейн Ю. И., Дупляков Д. В., Ефанов А. Ю., Жернакова Ю. В., Индукаева Е. В., Кулакова Н. В., Либис Р. А., Недогода С. В., Ротарь О. П., Толпаров Г. В., Трубачева И. А., Черных Т. М., Шабунова А. А., Бойцов С. А. от имени участников исследования ЭССЕ-РФ РИСК САХАРНОГО ДИАБЕТА И ЕГО АССОЦИИАЦИИ С СОЦИАЛЬНО-ДЕМОГРАФИЧЕСКИМИ И ПОВЕДЕНЧЕСКИМИ ФАКТОРАМИ РИСКА В РОССИЙСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ: ДАННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ЭССЕ-РФ	2017; 9 (149): 13-20
Золотовская И. А., Давыдкин И. Л., Дупляков Д. В. АНТИКОАГУЛЯНТНАЯ ТЕРАПИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ, ПЕРЕНЕСШИХ КАРДИОЭМБОЛИЧЕСКИЙ ИНСУЛЬТ: ОЦЕНКА ПРИВЕРЖЕННОСТИ К АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ (РЕЗУЛЬТАТЫ КОГОРТНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ "АПОЛЛОН")	2017; 7 (147): 105-110

Зубарев С. В., Чмелевский М. П., Буданова М. А., Рыжков А. В., Трукшина М. А., Лебедева В. К., Ситникова М. Ю., Лебедев Д. С. СОПОСТАВЛЕНИЕ ЗОНЫ ПОЗДНЕЙ АКТИВАЦИИ С ИЗМЕНЕНИЯМИ СТРУКТУРЫ МИОКАРДА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У КАНДИДАТОВ НА РЕСИНХРОНИЗИРУЮЩУЮ ТЕРАПИЮ.....	2017; 7 (147): 93-98
Зыков М. В., Кашталап В. В., Быкова И. С., Груздева О. В., Каретникова В. Н., Барбараш О. Л. ПРИМЕНЕНИЕ ШКАЛЫ GRACE ПРИ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ В СОЧЕТАНИИ С ПОЧЕЧНОЙ ДИСФУНКЦИЕЙ.....	2017; 11 (151): 36-42
Игнатъева Е. С., Рыжкова Д. В., Митрофанова Л. Б., Моисеева О. М. ВОЗМОЖНОСТИ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ В ДИАГНОСТИКЕ РАЗЛИЧНЫХ КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ФОРМ МИОКАРДИТА.....	2017; 2 (142): 30-38
Иванова А. А., Максимов В. Н., Малютин С. К., Новоселов В. П., Савченко С. В., Воевода М. И. АССОЦИАЦИЯ ОДНОНУКЛЕОТИДНЫХ ПОЛИМОРФИЗМОВ RS62116755 ГЕНА GACAT3, RS12170546 ГЕНА PARVВ, RS16994849 ГЕНА PLCB1, RS78143315 ГЕНА PDCD6IP С ВНЕЗАПНОЙ СЕРДЕЧНОЙ СМЕРТЬЮ.....	2017; 10 (150): 23-28
Иртыга О. Б., Мгдесян К. О., Моисеева О. М. ОСОБЕННОСТИ ВЕДЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ У ПАЦИЕНТОК С ПАТОЛОГИЕЙ АОРТЫ И АОРТАЛЬНОГО КЛАПАНА.....	2017; 2 (142): 80-86
Каменская О. В., Логинова И. Ю., Доронин Д. В., Чернявский А. М., Караськов А. М. ФАКТОРЫ ПОВЫШЕНИЯ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СЕРДЦА: ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ РОЛЬ ПАРАМЕТРОВ КАРДИОПУЛЬМОНАЛЬНОГО НАГРУЗОЧНОГО ТЕСТИРОВАНИЯ.....	2017; 8 (148): 13-18
Киселева А. В., Климушина М. В., Тюпаева С. А., Елисеева Н. А., Сметнев С. А., Деев А. Д., Бритов А. Н., Мешков А. Н., Драпкина О. М. ВКЛАД ГЕНЕТИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ И ПРОИЗВОДСТВЕННЫХ ФАКТОРОВ В РАЗВИТИЕ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ У МУЖЧИН В ОРГАНИЗОВАННОЙ КОГОРТЕ РАБОТНИКОВ МАШИНОСТРОИТЕЛЬНОГО ЗАВОДА.....	2017; 10 (150): 55-60
Кожокарь К. Г., Урванцева И. А. СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ С НАРУШЕНИЯМИ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА (НА ПРИМЕРЕ РАБОТЫ ЛИПИДНОГО ЦЕНТРА "ОКРУЖНОГО КАРДИОЛОГИЧЕСКОГО ДИСПАНСERA "ЦЕНТР ДИАГНОСТИКИ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ХИРУРГИИ", Г. СУРГУТ).....	2017; 5 (145): 97-103
Концева А. В., Мырзаматова А. О., Полупанов А. Г., Алиханова К. А., Каширин А. К., Халматов А. Н., Алтымышева А. Т., Искаков Е. Б., Баланова Ю. А., Джумагулова А. С. ЭТНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ ОСНОВНЫХ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ФАКТОРОВ РИСКА СРЕДИ ЖИТЕЛЕЙ СЕЛЬСКОЙ МЕСТНОСТИ В РОССИЙСКОМ РЕГИОНЕ И РЕГИОНАХ КЫРГЫЗСТАНА И КАЗАХСТАНА.....	2017; 6 (146): 113-121
Корнева В. А., Кузнецова Т. Ю., Тихова Г. П. АНАЛИЗ ВЛИЯНИЯ ТРАДИЦИОННЫХ ФАКТОРОВ РИСКА НА РАЗВИТИЕ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА ПРИ СЕМЕЙНОЙ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИИ.....	2017; 5 (145): 104-110
Костенко В. А., Ситникова М. Ю., Скородумова Е. А., Скородумова Е. Г., Федоров А. Н. ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ КОЭФФИЦИЕНТА АНИЗОТРОПИИ ЭРИТРОЦИТОВ У ПАЦИЕНТОВ, ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ ПО ПОВОДУ ОСТРОЙ ДЕКОМПЕНСИРОВАННОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ.....	2017; 12 (152): 26-30
Кочмарева Е. А., Кокорин В. А., Волкова А. Л., Гордеев И. Г., Велиев С. Н., Гудкова И. А. ПРЕДИКТОРЫ КРАТКОСРОЧНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ТРОМБОЭМБОЛИИ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ ВЫСОКОГО И ПРОМЕЖУТОЧНОГО РИСКА.....	2017; 9 (149): 7-12
Крикунов П. В., Брыткова Я. В., Бернс С. А., Кожуховская О. Л., Стрюк Р. И. РАННИЕ ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА У ЖЕНЩИН.....	2017; 12 (152): 41-46
Крылова Н. С., Ковалевская Е. А., Потешкина Н. Г., Демкина А. Е., Хашиева Ф. М. ВНЕЗАПНАЯ СМЕРТЬ ПРИ ГИПЕРТРОФИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИИ: ПОИСК НОВЫХ ФАКТОРОВ РИСКА.....	2017; 2 (142): 62-67
Лебедев Д. И., Криволапов С. Н., Завадовский К. В., Сазонова С. И., Карпов Р. С., Попов С. В. СОСТОЯНИЕ СОКРАТИТЕЛЬНОЙ ФУНКЦИИ МИОКАРДА ПРАВОГО ЖЕЛУДОЧКА, КАК ПРЕДИКТОР ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОВОДИМОЙ СЕРДЕЧНОЙ РЕСИНХРОНИЗИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ.....	2017; 7 (147): 87-92
Леонова Н. В., Чумакова Г. А., Цирикова А. В. СОПОСТАВЛЕНИЕ КАРДИОМЕТАБОЛИЧЕСКИХ РИСКОВ, АССОЦИИРОВАННЫХ С ОЖИРЕНИЕМ, У ПАЦИЕНТОВ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ТИПОВ 1 И 2.....	2017; 4 (144): 47-53
Линчак Р. М., Недбайкин А. М., Семенов Е. В., Юсова И. А., Струкова В. В., Кузовлев А. Н. РОЛЬ АЛКОГОЛЯ В РАЗВИТИИ ВНЕЗАПНОЙ СЕРДЕЧНОЙ СМЕРТИ ПО ДАННЫМ РЕГИСТРА ГЕРМИНА (РЕГИСТР ВНЕЗАПНОЙ СЕРДЕЧНОЙ СМЕРТНОСТИ ТРУДОСПОСОБНОГО НАСЕЛЕНИЯ БРЯНСКОЙ ОБЛАСТИ).....	2017; 6 (146): 108-112
Логачева И. В., Рязанова Т. А., Макарова В. Р., Авзалова Ф. Р., Максимов Н. И. РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ С ИЗБЫТОЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА И ОЖИРЕНИЕМ ПРИ КОМОРБИДНОЙ КАРДИАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ.....	2017; 4 (144): 40-46
Лукина Ю. В., Кутишенко Н. П., Дмитриева Н. А., Марцевич С. Ю. ПРИВЕРЖЕННОСТЬ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА К ВРАЧЕБНЫМ РЕКОМЕНДАЦИЯМ (ПО ДАННЫМ АМБУЛАТОРНОГО РЕГИСТРА ПРОФИЛЬ).....	2017; 3 (143): 14-19
Лямина Н. П., Наливаева А. В., Сенчихин В. Н., Липчанская Т. П. МАСКИРОВАННАЯ АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ У ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА: ВЫЯВЛЯЕМОСТЬ, ВЫРАЖЕННОСТЬ КАРДИОВАСКУЛЯРНЫХ ФАКТОРОВ РИСКА И ПРОГНОЗ С УЧЕТОМ ГЕНДЕРНЫХ РАЗЛИЧИЙ.....	2017; 4 (144): 7-12
Максимов В. Н., Орлов П. С., Иванова А. А., Ложкина Н. Г., Куимов А. Д., Савченко С. В., Новоселов В. П., Воевода М. И., Малютин С. К. КОМПЛЕКСНЫЙ ПОДХОД ПРИ ОЦЕНКЕ ИНФОРМАТИВНОСТИ В РОССИЙСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ ГЕНЕТИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ, АССОЦИИРОВАННЫХ С ИНФАРКТОМ МИОКАРДА И ЕГО ФАКТОРАМИ РИСКА.....	2017; 10 (150): 33-41

Максимов С. А., Данильченко Я. В., Табакаев М. В., Мулерова Т. А., Индукаева Е. В., Артамонова Г. В. СВЯЗЬ ПОТРЕБЛЕНИЯ АЛКОГОЛЯ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ И ИХ ФАКТОРАМИ РИСКА (ИССЛЕДОВАНИЕ ЭССЕ-РФ В КЕМЕРОВСКОЙ ОБЛАСТИ)	2017; 9 (149): 65-70
Малинова Л. И., Фурман Н. В., Долотовская П. В., Пучиньян Н. Ф., Радаева И. Ю. АНТИАГРЕГАНТНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST В УСЛОВИЯХ РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ: ДИНАМИКА ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ТРОМБОЦИТОВ	2017; 1 (141): 82-88
Мамедов М. Н., Марданов Б. У., Попрыго М. В. ИЗУЧЕНИЕ ОСОБЕННОСТЕЙ ТЕЧЕНИЯ ДЕКОМПЕНСИРОВАННОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ	2017; 8 (148): 36-41
Мамчур И. Н., Чичкова Т. Ю., Мамчур С. Е., Бохан Н. С., Романова М. П., Хоменко Е. А. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ НАРУШЕНИЯ МЕХАНИЧЕСКОЙ ФУНКЦИИ ЛЕВОГО ПРЕДСЕРДИЯ ПОСЛЕ ПРОЦЕДУРЫ АНТРАЛЬНОЙ ИЗОЛЯЦИИ ЛЕГОЧНЫХ ВЕН МЕТОДОМ РАДИОЧАСТОТНОЙ И КРИОБАЛОННОЙ АБЛАЦИИ	2017; 8 (148): 24-30
Медведев И. Н. МИКРОРЕОЛОГИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ ЭРИТРОЦИТОВ ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ И ДИСЛИПИДЕМИИ НА ФОНЕ КОМПЛЕКСНОГО ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ	2017; 4 (144): 13-17
Метельская В. А., Гаврилова Н. Е., Яровая Е. А., Бойцов С. А. ИНТЕГРИРОВАННЫЙ БИОМАРКЕР: ВОЗМОЖНОСТИ НЕИНВАЗИВНОЙ ДИАГНОСТИКИ КОРОНАРНОГО АТЕРОСКЛЕРОЗА	2017; 6 (146): 132-138
Митрофанова Л. Б., Горшков А. Н., Коновалов П. В., Крылова Ю. С., Полякова В. О., Кветной И. М. ТЕЛОЦИТЫ В СИНО-АТРИАЛЬНОМ УЗЛЕ ЧЕЛОВЕКА. МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ДОКАЗАТЕЛЬСТВО ПЕЙСМЕКЕРНОЙ АКТИВНОСТИ КЛЕТОК И ВОЗМОЖНОСТИ ПРОВОДИТЬ ЭЛЕКТРИЧЕСКИЙ ИМПУЛЬС	2017; 9 (149): 42-49
Митрофанова Л. Б., Пацюк А. В., Коновалов П. В., Лебедев Д. С., Михайлов Е. Н. ПОЛОВЫЕ РАЗЛИЧИЯ В РЕМОДЕЛИРОВАНИИ ПРЕДСЕРДИЙ И ИХ ИНТРАМУРАЛЬНОЙ ИННЕРВАЦИИ ПРИ СТРУКТУРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ СЕРДЦА	2017; 12 (152): 79-83
Мулерова Т. А., Понасенко А. В., Цепочкина А. В., Кузьмина А. А., Огарков М. Ю. АССОЦИАЦИИ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА АНГИОТЕНЗИНОГЕНА (AGT, RS699) С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И ЕЕ ФАКТОРАМИ РИСКА У ЖИТЕЛЕЙ ГОРНОЙ ШОРИИ	2017; 10 (150): 85-92
Муслимова Э. Ф., Реброва Т. Ю., Афанасьев С. А., Сергиенко Т. Н., Репин А. Н. ГЕНОТИП -786СС ГЕНА ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ NO-СИНТАЗЫ NOS3 КАК ФАКТОР НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ТЕЧЕНИЯ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА И РИСКА ПОВЫШЕННОЙ АГРЕГАЦИИ ТРОМБОЦИТОВ НА ФОНЕ ПРИЕМА АНТИАГРЕГАНТОВ	2017; 10 (150): 29-32
Мясников Р. П., Щербаква Н. В., Куликова О. В., Мешков А. Н., Харлап М. С., Киселева А. В., Жарикова А. А., Дадали Е. Л., Семенова Н. А., Корецкий С. Н., Благова О. В., Мершина Е. А., Синицын В. Е., Драпкина О. М., Бойцов С. А. МУТАЦИЯ ГЕНА DES В СЕМЬЕ ПРОБАНДА С МИОФИБРИЛЛЯРНОЙ МИОПАТИЕЙ И РАЗВИТИЕМ НЕКОМПАКТНОЙ КАРДИОМИОПАТИИ, ПРИВЕДШЕЙ К ТРАНСПЛАНТАЦИИ СЕРДЦА	2017; 10 (150): 9-16
Наймушин М. А., Лебедев Д. С. РОБОТИЗИРОВАННАЯ КАТЕТЕРНАЯ АБЛАЦИЯ ПЕРСИСТИРУЮЩЕЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ (РЕЗУЛЬТАТЫ РАНДОМИЗИРОВАННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ)	2017; 12 (152): 68-72
Назаренко М. С., Марков А. В., Королева Ю. А., Слепцов А. А., Казанцев А. Н., Барбараш О. Л., Пузырев В. П. ИДЕНТИФИКАЦИЯ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНО МЕТИЛИРОВАННЫХ ГЕНОВ, ПОТЕНЦИАЛЬНО СВЯЗАННЫХ С АТЕРОСКЛЕРОЗОМ У ЧЕЛОВЕКА	2017; 10 (150): 42-48
Никитина Н. М., Романова Т. А., Ребров А. П. СУТОЧНОЕ МОНИТОРИРОВАНИЕ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ КАК МЕТОД РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ	2017; 4 (144): 29-34
Николаев К. Ю., Урванцева И. А., Батуева К. Ю., Апарцин К. А., Горохова А. В., Ганюков В. И., Кочергин Н. А., Зеленская Е. М., Лифшиц Г. И. РЕГИОНАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ СВЯЗЕЙ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА VEGFR2 С АТЕРОСКЛЕРОЗОМ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ ПРИ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ	2017; 10 (150): 61-65
Номоконова Е. А., Елькомов В. А., Ефремушкина А. А., Никулина Е. Г., Недосеко К. В. ПРОГРАММА УПРАВЛЕНИЯ РЕГИСТРОМ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА В АЛТАЙСКОМ КРАЕ	2017; 3 (143): 25-29
Осипова О. А., Шепель Р. Н., Комисов А. А., Осипов П. Г., Плаксина К. Г., Малай Н. В. РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ЭЛЕМЕНТНОГО СОСТАВА В БИОЛОГИЧЕСКИХ ОБРАЗЦАХ ПОЧКИ У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ	2017; 12 (152): 31-35
Павлюкова Е. Н., Кужель Д. А. СКРУЧИВАНИЕ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА ПРИ ИДИОПАТИЧЕСКОЙ БЛОКАДЕ ЛЕВОЙ НОЖКИ ПУЧКА ГИСА	2017; 7 (147): 121-124
Певзнер А. В., Байрамбеков Э. Ш., Литвин А. Ю., Елфимова Е. М., Ермишкин В. В., Соколов С. Ф., Голицын С. П. РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ТЕРАПИИ С СОЗДАНИЕМ ПОСТОЯННОГО ПОЛОЖИТЕЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ ВОЗДУХА В ВЕРХНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЯХ ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ И СИНДРОМОМ ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ ВО ВРЕМЯ СНА	2017; 7 (147): 111-116
Петрова М. М., Прокопенко С. В., Еремина О. В., Можейко Е. Ю., Каскаева Д. С., Ганкин М. И. СОСТОЯНИЕ МОЗГОВОГО КРОВОТОКА И КОГНИТИВНЫЕ ФУНКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА, ПЕРЕНЕСШИХ ОПЕРАЦИЮ КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ	2017; 9 (149): 34-41

Поликутина О. М., Слепынина Ю. С., Баздырев Е. Д., Барбараш О. Л. ИСХОДЫ ЧРЕСКОЖНОГО КОРОНАРНОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА У БОЛЬНЫХ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST И СОПУТСТВУЮЩЕЙ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ	2017; 11 (151): 31-35
Рагино Ю. И., Тимошенко Н. А., Чернявский А. М., Цымбал С. Ю., Шрамко В. С., Каштанова Е. В. АССОЦИАЦИИ БИОМОЛЕКУЛ СЕКРЕТОРНОЙ АКТИВНОСТИ ВИСЦЕРАЛЬНЫХ АДИПОЦИТОВ С ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИМИ ПРИЗНАКАМИ МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИИ ПРИ КОРОНАРНОМ АТЕРОСКЛЕРОЗЕ И МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ	2017; 5 (145): 111-116
Ратова Л. Г., Парижская Е. Н., Ковалева К. А., Звартау Н. Э., Ионов М. В., Семенов А. П., Федоренко А. А., Недошивин А. О., Немытых О. Д., Конради А. О. ОЦЕНКА ИСХОДОВ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТАМИ СО СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ ПОСЛЕ ПЛАНОВОГО ЧРЕСКОЖНОГО КОРОНАРНОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА (ПИЛОТНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ)	2017; 12 (152): 8-13
Романова А. Н., Воевода М. И., Максимов В. Н. ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА И КОРОНАРНОГО АТЕРОСКЛЕРОЗА У ЖИТЕЛЕЙ ЯКУТИИ	2017; 10 (150): 66-75
Рубаненко О. А., Фатенков О. В., Хохлунов С. М., Лимарева Л. В. РОЛЬ СУПЕРОКСИДДИСМУТАЗЫ В РАЗВИТИИ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА	2017; 3 (143): 20-24
Рябов В. В., Сыркина А. Г., Белокопытова Н. В., Марков В. А., Эрлих А. Д. ОСТРЫЙ КОРОНАРНЫЙ СИНДРОМ С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST У ПАЦИЕНТОВ С НЕОБСТРУКТИВНЫМ ПОРАЖЕНИЕМ КОРОНАРНОГО РУСЛА: ДАННЫЕ РЕГИСТРА РЕКОРД-3	2017; 11 (151): 15-21
Рябов В. В., Гомбоева С. Б., Шелковникова Т. А., Баев А. Е., Ребенкова М. С., Роговская Ю. В., Усов В. Ю. МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ ТОМОГРАФИЯ СЕРДЦА В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА У БОЛЬНЫХ НЕОБСТРУКТИВНЫМ КОРОНАРНЫМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ	2017; 12 (152): 47-54
Сазонова Ю. С., Андреев Д. А., Самойленко И. В., Сыркин А. Л., Серова М. В., Быкова А. А. ВЫЯВЛЕНИЕ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ У ПАЦИЕНТОВ С СЕРДЕЧНЫМИ ИМПЛАНТИРУЕМЫМИ ЭЛЕКТРОННЫМИ УСТРОЙСТВАМИ: РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И ФАКТОРЫ РИСКА	2017; 12 (152): 62-67
Саидов М. З., Маммаев С. Н., Абдуллаев А. А., Арапханова Т. Б., Израйлова Г. Р. АНАЛИЗ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИН-АЛЬДОСТЕРОНОВОЙ СИСТЕМЫ И СВЯЗЬ С ВАЗОПРЕССОРАМИ ПРИ ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ С ГИПЕРТРОФИЕЙ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА В ДАГЕСТАНСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ	2017; 10 (150): 76-84
Саидов М. З., Маммаев С. Н., Абдуллаев А. А., Арапханова Т. Б., Израйлова Г. Р. ПОЛИМОРФИЗМЫ ГЕНОВ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИН-АЛЬДОСТЕРОНОВОЙ СИСТЕМЫ И СВЯЗЬ С ВАЗОПРЕССОРАМИ ПРИ ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ В ДАГЕСТАНСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ	2017; 4 (144): 61-69
Самородская И. В., Барбараш О. Л., Кашталап В. В., Старинская М. А. АНАЛИЗ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СМЕРТНОСТИ ОТ ИНФАРКТА МИОКАРДА В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ В 2006 И 2015 ГОДАХ	2017; 11 (151): 22-26
Седов А. В., Царегородцев Д. А., Сулимов В. А. НЕИНВАЗИВНЫЕ ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ВЫСОКОГО РИСКА ФАТАЛЬНЫХ СОБЫТИЙ У БОЛЬНЫХ С ДИЛАТАЦИОННОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ	2017; 2 (142): 50-61
Семюхина А. С., Таратухин Е. О., Баяндин Н. Л., Гордеев И. Г., Вечорко В. И. КАЧЕСТВО ЖИЗНИ У ПАЦИЕНТОВ ЧЕРЕЗ ГОД ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА С НЕПОЛНОЙ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИЕЙ	2017; 1 (141): 102-105
Соболева Г. Н., Федулов В. К., Самко А. Н., Левицкий И. В., Рогоза А. Н., Балахонова Т. В., Карпов Ю. А. ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ КОРОНАРНЫХ И ПЛЕЧЕВОЙ АРТЕРИИ, ТРАДИЦИОННЫХ ФАКТОРОВ РИСКА В РАЗВИТИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С МИКРОСОСУДИСТОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ	2017; 3 (143): 54-58
Сморган А. В., Лебедев Д. И., Усенков С. Ю., Дубанаев А. А., Арчаков Е. А., Баталов Р. Е., Шелемехов А. Е., Попов С. В. ПРИМЕНЕНИЕ СПЕКЛЕ-ТРАККИНГ ВНУТРИСЕРДЕЧНОЙ ЭХОКАРДИОГРАФИИ У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ ВО ВРЕМЯ РАДИОЧАСТОТНОЙ ИЗОЛЯЦИИ ЛЕГОЧНЫХ ВЕН	2017; 7(147):117-120
Сумин А. Н., Корок Е. В., Короткевич А. А., Качурина Е. Н., Коков А. Н., Барбараш О. Л. ВОЗМОЖНОСТИ ОДНОФОТОННОЙ ЭМИССИОННОЙ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ В ДИАГНОСТИКЕ ОБСТРУКТИВНЫХ ПОРАЖЕНИЙ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ	2017; 12 (152): 14-20
Таратухин Е. О. ИЕРАРХИЯ ФАКТОРОВ РИСКА	2017; 9 (149): 28-33
Татарский Р. Б., Немцов С. В., Михайлов Е. Н., Лебедева В. К., Лебедев Д. С. КЛИНИЧЕСКИЕ И СТРУКТУРНО-ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ РЕЦИДИВИРОВАНИЯ ПОСТИНФАРКТНЫХ ЖЕЛУДОЧКОВЫХ ТАХИКАРДИЙ ПОСЛЕ КАТЕТЕРНОЙ АБЛАЦИИ	2017; 12 (152): 73-78
Терещенко С. Н., Скворцов А. А., Щедрина А. Ю., Нарусов О. Ю., Зыков К. А., Сафиуллина А. А., Сычев А. В., Жиров И. В. ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ У БОЛЬНЫХ ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ	2017; 2 (142): 22-29
Томилова Д. И., Карпов Ю. А., Лопухова В. В. КЛИНИЧЕСКИЕ ИСХОДЫ ПАЦИЕНТОВ СО СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ ПОСЛЕ ПЛАНОВОГО ЧРЕСКОЖНОГО КОРОНАРНОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА С ИМПЛАНТАЦИЕЙ СТЕНТА С ЛЕКАРСТВЕННЫМ ПОКРЫТИЕМ	2017; 8 (148): 7-12
Уткина Е. А., Афанасьева О. И., Артемьева Н. В., Ежов М. В., Покровский С. Н. ВЛИЯНИЕ НИКОТИНОВОЙ КИСЛОТЫ НА ПОДФРАКЦИОННЫЙ СПЕКТР ЛИПОПРОТЕИДОВ ПРОМЕЖУТОЧНОЙ, НИЗКОЙ И ВЫСОКОЙ ПЛОТНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С ГИПЕРЛИПОПРОТЕИДЕМИЕЙ(А)	2017; 5 (145): 91-96

Ушаков А. В., Иванченко В. С., Гагарина А. А.
ОСОБЕННОСТИ СУТОЧНОГО ПРОФИЛЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ И ВАРИАБЕЛЬНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ УРОВНЯ ФИЗИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ И ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОГО НАПРЯЖЕНИЯ 2017; 4 (144): 23-28

Фомичева Е. И., Мясников Р. П., Селивёрстов Ю. А., Дадали Е. Л., Коталевская Ю. Ю., Харлап М. С., Корецкий С. Н., Нужный Е. П., Мершина Е. А., Симицын В. Е., Вернохаева А. Н., Базаева Е. В., Драпкина О. М., Бойцов С. А.
КАРДИОМИОПАТИЯ ПРИ АТАКСИИ ФРИДРЕЙХА: КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ И ДИАГНОСТИКА ОСЛОЖНЕНИЙ 2017; 10 (150): 100-106

Хафизов Р. Р., Загидуллин Б. И., Лакман И. А., Мустафина И. А., Загидуллин Н. Ш.
ТОПИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ОККЛЮЗИИ ОДНОЙ КОРОНАРНОЙ АРТЕРИИ У БОЛЬНЫХ С ИНФАРКТОМ МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ ST 2017; 11 (151): 43-46

Чистякова М. В., Говорин А. В., Радаева Е. В.
ВОЗМОЖНОСТИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РАЗВИТИЯ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У БОЛЬНЫХ ВИРУСНЫМ ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ 2017; 4 (144): 70-74

Хлебус Э. Ю., Мешков А. Н., Ланкин В. З., Орловский А. А., Киселева А. В., Щербакова Н. В., Жарикова А. А., Ершова А. И., Тихазе А. К., Яровая Е. Б., Чазова И. Е., Бойцов С. А.
ПОКАЗАТЕЛИ ЛИПИДНОГО СПЕКТРА И ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С УРОВНЕМ ОКИСЛИТЕЛЬНО МОДИФИЦИРОВАННЫХ ЛИПОПРОТЕИДОВ НИЗКОЙ ПЛОТНОСТИ 2017; 10 (150): 49-54

Чичкова Т. Ю., Мамчур С. Е., Коков А. Н., Бохан Н. С., Хоменко Е. А., Мамчур И. Н.
КРИОБАЛЛОННАЯ АБЛАЦИЯ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ ПРИ ВАРИАНТНОЙ АНАТОМИИ ЛЕГОЧНЫХ ВЕН 2017; 7 (147): 99-104

Шальнова С. А., Деев А. Д., Метельская В. А., Капустина А. В., Имаева А. Э., Баланова Ю. А., Муромцева Г. А., Школьникова М. А., Школьников В. М.
ЯВЛЯЕТСЯ ЛИ НИЗКИЙ УРОВЕНЬ ДЕГИДРОЭПИАНДРОСТЕРОНА СУЛЬФАТА (ДГЭА-С) НЕЗАВИСИМЫМ ФАКТОРОМ РИСКА СМЕРТИ У ЛИЦ 55 ЛЕТ И СТАРШЕ? 2017; 6 (146): 92-98

Шенкова Н. Н., Веселовская Н. Г., Чумакова Г. А., Осипова Е. С., Гриценко О. В., Отт А. В.
ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РИСКА СУБКЛИНИЧЕСКОГО АТЕРОСКЛЕРОЗА БРАХИОЦЕФАЛЬНЫХ АРТЕРИЙ У ЖЕНЩИН С ОЖИРЕНИЕМ 2017; 4 (144): 54-60

Шляхто Е. В., Ежов А. В., Зенин С. А., Козиолова Н. А., Кореннова О. Ю., Новикова Т. Н., Протасов К. В., Сумин М. Н., Чумакова Г. А., Lip G. Y. H., Huisman M. V., Rothman K. J.
КЛИНИЧЕСКИЙ ПОРТРЕТ ПАЦИЕНТА С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ. ДАННЫЕ ГЛОБАЛЬНОГО РЕГИСТРА GLORIA AF 2017; 9 (149): 21-27

Щеглова Е. В., Лайпанова А. И., Байкулова М. К., Чотчаева З. К., Рогова С. Ш., Колесников В. Н., Боева О. И.
ГЕНОТИПЫ И СЫВОРОТОЧНЫЕ УРОВНИ АПОЛИПОПРОТЕИНА Е И ПАРАОКСОНАЗЫ 1 ПРИ КАЛЬЦИНИРОВАННОМ СТЕНОЗЕ КЛАПАНА АОРТЫ 2017; 10 (150): 107-112

Эрлих А. Д. от имени всех участников регистра РЕКОРД-3
ШЕСТИМЕСЯЧНЫЕ ИСХОДЫ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ, ВКЛЮЧЁННЫХ В РОССИЙСКИЙ РЕГИСТР РЕКОРД-3 2017; 11 (151): 8-14

Эрлих А. Д., Ткаченко К. Г., Грацианский Н. А.
ЛЕЧЕНИЕ И ИСХОДЫ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА, СОЧЕТАЮЩЕГОСЯ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ У ПАЦИЕНТОВ В "НЕИНВАЗИВНОМ" СТАЦИОНАРЕ 2017; 1 (141): 89-94

КЛИНИКА И ФАРМАКОТЕРАПИЯ

Акимбаева Ж., Аканов Ж., Мейманалиев Т.
ДИНАМИКА ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ. КЛИНИЧЕСКИЕ ИСХОДЫ (ДИАБЕТИЧЕСКАЯ СТОПА) У БОЛЬНЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В СОЧЕТАНИИ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА ДО И ПОСЛЕ ВНЕДРЕНИЯ ПРОТОКОЛОВА ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ В КАЗАХСТАНЕ 2017; 5 (145): 140-145

Баранов А. П., Струтынский А. В., Ойроткинова О. Ш., Баранова А. А., Тришина В. В., Голубев Ю. Ю., Кружалов А. Н.
ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ ТРЕВОЖНО-ДЕПРЕССИВНЫХ РАССТРОЙСТВ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ 2017; 1 (141): 128-135

Баранова Е. И., Филатова А. Г., Ионин В. А.
КАК СНИЗИТЬ РИСК ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫХ КРОВОТЕЧЕНИЙ НА ФОНЕ ТЕРАПИИ АНТИКОАГУЛЯНТАМИ У БОЛЬНЫХ С НЕКЛАПАННОЙ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ? 2017; 10 (150): 124-132

Баутин А. Е., Яковлев А. С., Заяшников С. В., Ташханов Д. М., Маричев А. О., Федотов П. А., Борцова М. А., Сазонова Ю. В., Сухова И. В., Титова И. Э., Симоненко М. А., Ситникова М. Ю., Новиков В. К., Моисеева О. М.
СРАВНЕНИЕ ГЕМОДИНАМИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ ИНГАЛЯЦИОННОГО ИЛОПРОСТА И ОКСИДА АЗОТА ПРИ НАЗНАЧЕНИИ ПАЦИЕНТАМ С ВЫРАЖЕННОЙ СИСТОЛИЧЕСКОЙ ДИСФУНКЦИЕЙ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА 2017; 12 (152): 97-103

Большедворская О. А., Протасов К. В., Батунова Е. В., Дворниченко В. В., Баторова Е. Р., Казанкова Е. Г.
ДИНАМИКА БИОМАРКЕРОВ ПОВРЕЖДЕНИЯ МИОКАРДА ПОСЛЕ ВНЕСЕРДЕЧНЫХ ХИРУРГИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЙ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА НА ФОНЕ ПРИЕМА ТРИМЕТАЗИДИНА МВ 2017; 4 (144): 93-98

Васюк Ю. А., Шульгина Е. Ю., Нестерова Е. А., Голубкова Э. И., Несветов В. В.
ВОЗМОЖНОСТИ КОМБИНАЦИИ АЗИЛСАРТАНА МЕДОКСОМИЛА И ХЛОРТАЛИДОНА: МОЖНО ЛИ БОРОТЬСЯ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ И ОЖИРЕНИЕМ ОДНОВРЕМЕННО? 2017; 8 (148): 102-106

Воронина В. П., Марцевич С. Ю., Кутишенко Н. П., Деев А. Д. от имени участников исследования Квазар
ОЦЕНКА АНТИИШЕМИЧЕСКОГО И АНТИАНГИНАЛЬНОГО ЭФФЕКТОВ НИКОРАНДИЛА С ПОМОЩЬЮ НАГРУЗОЧНЫХ ТЕСТОВ НА ТРЕДМИЛЕ В РАМКАХ ИССЛЕДОВАНИЯ КВАЗАР 2017; 3 (143): 97-103

Гиляревский С. Р., Голшмид М. В., Кузьмина И. М.
ПОДХОДЫ К ВЫБОРУ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОГО ПРЕПАРАТА ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ БОЛЕЕ НИЗКИХ ЦЕЛЕВЫХ УРОВНЕЙ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ 2017; 12 (152): 90-96

Гостищев Р. В., Соболева Г. Н., Самко А. Н., Осиев А. Г. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ПРЕКОНДИЦИОНИРОВАНИЕ. В ФОКУСЕ — НИКОРАНДИЛ.....	2017; 8 (148): 114-121
Данилоторская Ю. А., Железные Е. А., Привалова Е. В., Щендрыгина А. А., Беленков Ю. Н., Ильгисонис И. С., Тишман М. И. ВЛИЯНИЕ ФИКСИРОВАННОЙ КОМБИНАЦИИ ПРЕСТАНС (ПЕРИНДОПРИЛ А И АМЛОДИПИН) НА МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ СОСТОЯНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО РУСЛА У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ.....	2017; 12 (152): 113-119
Зеленская Е. М., Барбараш О. Л., Ганюков В. И., Кочергин Н. А., Апарцин К. А., Горохова А. В., Папешина С. А., Николаев К. Ю., Батуева К. Ю., Янковская С. В., Тронин А. В., Лифшиц Г. И. ПРОТОКОЛ: ВЛИЯНИЕ СОЧЕТАННОГО НОСИТЕЛЬСТВА СУР2С19*2 И *17 НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ КЛОПИДОГРЕЛОМ	2017; 10 (150): 113-117
Зырянов С. К., Переверзев А. П. ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ НОВЫХ ПЕРОРАЛЬНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ИНСУЛЬТА И СИСТЕМНЫХ ЭМБОЛИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ.....	2017; 6 (146): 158-163
Ковалев Д. В., Скибицкий В. В., Курзанов А. Н., Пономарева А. И. ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМБИНИРОВАННОЙ С АНКСИОЛИТИКОМ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ И ТРЕВОЖНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ	2017; 4 (144): 99-104
Кочеткова И. В., Черных Т. М. ВЛИЯНИЕ ИНГИБИТОРА IF-КАНАЛОВ НА ПОКАЗАТЕЛИ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ РИТМА СЕРДЦА У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ АОРТО-КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ ПРИ ПРОБЕ С ФИКСИРОВАННЫМ ТЕМПОМ ДЫХАНИЯ	2017; 3 (143): 91-96
Крылова Н. С., Ковалевская Е. А., Потешкина Н. Г., Мершина Е. А., Синицын В. Е., Соничева Н. А., Monserrat L. ПУЛЬСУРЕЖАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ ГИПЕРТРОФИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИИ (ДВА КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЯ)	2017; 12 (152): 104-112
Лискова Ю. В., Стадников А. А., Саликова С. П. РОЛЬ ГЕНДЕРНЫХ ОСОБЕННОСТЕЙ В РЕМОДЕЛИРОВАНИИ МИОКАРДА, РАЗВИТИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ И ЭФФЕКТИВНОСТИ ФАРМАКОТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ, ПОДВЕРГШИХСЯ КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИМ ОПЕРАЦИЯМ	2017; 11 (151): 77-85
Максимов М. Л., Ермолаева А. С., Дралова О. В. ПРЕИМУЩЕСТВА И АКТУАЛЬНОСТЬ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ ТРОЙНОЙ КОМБИНАЦИИ ИНГИБИТОРА АПФ ПЕРИНДОПРИЛА С РОЗУВАСТАТИНОМ И ИНДАПАМИДОМ У БОЛЬНЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ И ДИСЛИПИДЕМИЕЙ	2017; 7 (147): 139-151
Марцевич С. Ю., Лукина Ю. В., Кутишенко Н. П., Акимова А. В., Воронина В. П., Лерман О. В., Гайсенко О. В., Гомова Т. А., Ежов А. В., Куимов А. Д., Либис Р. А., Матюшин Г. В., Митрошина Т. Н., Нечаева Г. И., Резник И. И., Скибицкий В. В., Соколова Л. А., Чесникова А. И., Добрынина Н. В., Якушин С. С. НАБЛЮДАТЕЛЬНОЕ МНОГОЦЕНТРОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ НИКОРАНДИЛА У БОЛЬНЫХ СТАБИЛЬНОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА С ВЫСОКИМ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМ РИСКОМ (НИКЕЯ): ДИЗАЙН, ПЕРВЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ	2017; 9 (149): 75-82
Марцевич С. Ю., Загребельный А. В., Лукина Ю. В., Лукьянов М. М., Воробьев А. Н., Правкина Е. А. от имени рабочих групп регистров ПРОФИЛЬ и РЕКВАЗА АНАЛИЗ ПРАКТИКИ ПРИМЕНЕНИЯ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫМИ ПРЕПАРАТАМИ ПО ДАННЫМ ДВУХ АМБУЛАТОРНЫХ РЕГИСТРОВ	2017; 8 (148): 107-113
Обрезан А. Г., Куликов Н. В. НЕЙРОГУМОРАЛЬНЫЙ ДИСБАЛАНС ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ: КЛАССИЧЕСКИЕ И СОВРЕМЕННЫЕ ПОЗИЦИИ.....	2017; 9 (149): 83-92
Олейников В. Э., Душина Е. В., Гуськова Ю. А., Моисеева И. Я., Кулюцин А. В. МАРКЕРЫ ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ НЕСТАБИЛЬНОСТИ В ОЦЕНКЕ ТЕЧЕНИЯ КОРОНАРНОЙ РЕПЕРFUЗИИ ПРИ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST	2017; 1 (141): 121-127
Остроумова О. Д., Викентьев В. В., Гусева Т. Ф. КОМБИНИРОВАННАЯ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНАЯ ТЕРАПИЯ: ТРОЙНАЯ ФИКСИРОВАННАЯ КОМБИНАЦИЯ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫХ ПРЕПАРАТОВ.....	2017; 2 (142): 92-99
Петрова М. М., Прокопенко С. В., Еремина О. В., Можейко Е. Ю., Каскаева Д. С., Ганкин М. И. СОСТОЯНИЕ МОЗГОВОГО КРОВОТОКА И КОГНИТИВНЫЕ ФУНКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА, ПЕРЕНЕСШИХ ОПЕРАЦИЮ КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ.....	2017; 3 (143): 77-84
Потешкина Н. Г., Крылова Н. С., Сванадзе А. М., Трошина А. А. ГЕМОДИНАМИЧЕСКАЯ СТАБИЛЬНОСТЬ ПАЦИЕНТА С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ: НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ТРЕХКОМПОНЕНТНОЙ ТЕРАПИИ.....	2017; 10 (150): 118-123
Резолюция Совета Экспертов К ВОПРОСУ О БЕЗОПАСНОСТИ ПЕРОРАЛЬНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ ПРЯМОГО ДЕЙСТВИЯ В ПОВСЕДНЕВНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ.....	2017; 6 (146): 164-166
Скибицкий В. В., Фендрикова А. В. СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ: МЕСТО АЗИЛСАРТАНА МЕДОКСОМИЛА	2017; 12 (152): 84-89
Татарский Б. А., Попов С. В., Казеннова Н. В. ФИБРИЛЛЯЦИЯ ПРЕДСЕРДИЙ И СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ: ПОДХОДЫ К АНТИТРОМБОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ	2017; 7 (147): 132-138
Терновая Е. С., Волель Б. А., Трошина Д. В., Захаров В. В., Копылов Ф. Ю. ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕБНО-РЕАБИЛИТАЦИОННЫМ МЕРОПРИЯТИЯМ У ПАЦИЕНТОВ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ (НА МОДЕЛИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ И ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ).....	2017; 7 (147): 152-161

<i>Трунина И. И., Шарыкин А. С., Лившиц М. И., Лаврова Т. Р., Османов И. М.</i> ПЕРВЫЙ ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ БОЗЕНТАНА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У РЕБЕНКА С АНЕВРИЗМОЙ ВЕНЫ ГАЛЕНА.....	2017; 1 (141): 114-120
<i>Чернявский А. М., Кургузов А. В., Лукинов В. Л.</i> ОЦЕНКА БЕЗОПАСНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ АСПИРИНА ПРИ ОПЕРАЦИЯХ АОРТОКОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ.....	2017; 8 (148): 96-101
<i>Якушин С. С., Селезнев С. В.</i> ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПЕРЕВОДА С САРТАНОВ НА ИНГИБИТОРЫ АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА У ПАЦИЕНТОВ С НЕДОСТАТОЧНЫМ КОНТРОЛЕМ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ. РЕЗУЛЬТАТЫ РЕГИОНАЛЬНОЙ ПРОГРАММЫ "SARA".....	2017; 3 (143): 85-90
НОВОЕ В ДИАГНОСТИКЕ	
<i>Буренчев Д. В., Копылов Ф. Ю., Быкова А. А., Гамилов Т. М., Гогниева Д. Г., Симаков С. С., Василевский Ю. В.</i> МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ КРОВОТОКА В ЭКСТРАКРАНИАЛЬНЫХ ОТДЕЛАХ БРАХИОЦЕФАЛЬНЫХ АРТЕРИЙ НА ПРЕДОПЕРАЦИОННОМ ЭТАПЕ КАРОТИДНОЙ ЭНДАРТЕРЭКТОМИИ.....	2017; 4 (144): 88-92
МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ И ДИАГНОСТИКИ	
<i>Бабуншвили А. М., Карташов Д. С., Бабокин В. Е., Озашвили И. Г., Юдин И. Е.</i> ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ СТЕНТОВ, ПОКРЫТЫХ СИРОЛИМУСОМ, ПРИ ЛЕЧЕНИИ ИФУЗНЫХ (ДЛИННЫХ И ОЧЕНЬ ДЛИННЫХ) АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИХ ПОРАЖЕНИЙ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ.....	2017; 8 (148): 42-50
<i>Богачев-Прокофьев А. В., Шарифулин Р. М., Зубарев Д. Д., Журавлева И. Ю., Караськов А. М.</i> НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ТРАНСКАТЕТЕРНОГО ПРОТЕЗИРОВАНИЯ АОРТАЛЬНОГО КЛАПАНА ТРАНСАОРТАЛЬНЫМ ДОСТУПОМ.....	2017; 8 (148): 51-58
<i>Давтян К. В., Калемберг А. А., Симонян Г. Ю., Шатахцян В. С., Топчян А. Г.</i> ОПЫТ ОККЛЮЗИИ УШКА ЛЕВОГО ПРЕДСЕРДИЯ, ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ НАПРАВЛЕНИЯ.....	2017; 8 (148): 65-69
<i>Журавлева И.Ю., Шарифулин Р.М., Богачев-Прокофьев А.В., Нуштаев Д.В., Малахова О.Ю., Демидов Д.П., Караськов А.М.</i> СОЗДАНИЕ ТРЕХМЕРНОЙ МОДЕЛИ ЛЕВЫХ ОТДЕЛОВ СЕРДЦА НА ОСНОВАНИИ ДАННЫХ ХОКАРДИОГРАФИИ: ИНСТРУМЕНТ ДЛЯ РАЗРАБОТКИ ТРАНСКАТЕТЕРНЫХ КЛАПАНОВ.....	2017; 8 (148): 75-81
<i>Логинова И. Ю., Каменская О. В., Чернявский А. М.,Новикова Н. В., Ломиворотов В. В., Караськов А. М.</i> ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕГОЧНОЙ ВЕНТИЛЯЦИИ И ГАЗООБМЕНА В ОЦЕНКЕ РИСКА ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКОЙ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ.....	2017; 8 (148): 59-64
<i>Оршанская В. С., Каменев А. В., Белякова Л. А., Михайлов Е. Н., Лебедев Д. С.</i> ЭЛЕКТРОАНАТОМИЧЕСКИЙ СУБСТРАТ ЛЕВОГО ПРЕДСЕРДИЯ И ЕГО ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ ПРИ ОПРЕДЕЛЕНИИ РИСКА РЕЦИДИВА ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ ПОСЛЕ ЦИРКУЛЯРНОЙ ИЗОЛЯЦИИ ЛЕГОЧНЫХ ВЕН. РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОСПЕКТИВНОГО ОБСЕРВАЦИОННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ.....	2017; 8 (148): 82-89
<i>Фомичев А. В., Чернявский А. М., Таркова А. Р., Ибрагимов Р. У., Карева Ю. Е., Минин С. М., Никитин Н. А.</i> ВЛИЯНИЕ КОЛЛАТЕРАЛЬНОГО КРОВОТОКА НА КРОВОСНАБЖЕНИЕ И ФУНКЦИЮ МИОКАРДА.....	2017;8(148):70-74
МНЕНИЕ ПО ПРОБЛЕМЕ	
<i>Аскарлов Р. А., Лакман И. А., Аскарлова З. Ф., Агапитов А. А.</i> МЕДИКО-СОЦИАЛЬНЫЕ ФАКТОРЫ И ИХ ПРОСТРАНСТВЕННОЕ ВЛИЯНИЕ НА СМЕРТНОСТЬ НАСЕЛЕНИЯ ОТ БОЛЕЗНЕЙ СИСТЕМЫ КРОВООБРАЩЕНИЯ (НА ПРИМЕРЕ РЕСПУБЛИКИ БАШКОРТОСТАН).....	2017; 6(146): 146-151
<i>Бойцов С. А., Самородская И. В., Галявич А. С., Беялов Ф. И., Вайсман Д. Ш., Явелов И. С., Никулина Н. Н., Якушин С. С., Зайратьянц О. В., Какорина Е. П.</i> СТАТИСТИЧЕСКАЯ, КЛИНИЧЕСКАЯ И МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА — ЕСТЬ ЛИ ВОЗМОЖНОСТЬ ОБЪЕДИНЕНИЯ?.....	2017; 3 (143): 63-71
<i>Беялов Ф. И.</i> ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА У ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА.....	2017; 3 (143): 72-76
<i>Котовская Ю. В., Рунихина Н. К., Остапенко В. С.</i> КОМБИНИРОВАННАЯ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНАЯ ТЕРАПИЯ: "НЕДОСТАТОЧНО ИЗУЧЕННЫЕ" КОМБИНАЦИИ.....	2017; 5 (145): 132-139
<i>Кузнецова Т. Ю., Чумакова Г. А., Дружилов М. А.Веселовская Н. Г.</i> РОЛЬ КОЛИЧЕСТВЕННОЙ ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКОЙ ОЦЕНКИ ЭПИКАРДИАЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ ТКАНИ У ПАЦИЕНТОВ С ОЖИРЕНИЕМ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ.....	2017; 4 (144): 81-87
<i>Новиков П. С., Певзнер А. В., Шлевков Н. Б., Майков Е. Б., Миронов Н. Ю., Соколов С. Ф., Голицын С. П.</i> СРАВНИТЕЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ВНУТРИСЕРДЕЧНОГО ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ У БОЛЬНЫХ С ТИПИЧНЫМ ТРЕПЕТАНИЕМ И ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ.....	2017; 7 (147): 125-131
<i>Пармон Е. В., Гордеева М. С., Куриленко Т. А., Бернгардт Э. Р.</i> ФРАГМЕНТАЦИЯ QRS-КОМПЛЕКСА — ВАЖНЫЙ ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИЧЕСКИЙ МАРКЕР НАРУШЕНИЯ ДЕПОЛЯРИЗАЦИИ.....	2017;8(148): 90-95
<i>Ротарь О. П., Орлов А. В., Бояринова М. А., Солнцев В. Н., Таничева А. А., Конради А. О., Шляхто Е. В.</i> ЗДОРОВЬЕ КАРДИОЛОГОВ: КТО, ЕСЛИ НЕ ОНИ?.....	2017; 5 (145): 126-131
<i>Самородская И. В., Бойцов С. А.</i> ПОВТОРНЫЙ ИНФАРКТ МИОКАРДА: ОЦЕНКА, РИСКИ, ПРОФИЛАКТИКА.....	2017; 6 (146): 139-145

Таратухин Е. О. СОЦИАЛЬНЫЙ НЕВРОЗ В ПРАКТИКЕ КАРДИОЛОГА.....	2017; 9 (149): 71-74
Чумакова Г. А., Покутнев А. П., Веселовская Н. Г. ОСОБЕННОСТИ ИНФАРКТА МИОКАРДА У БОЛЬНЫХ С ОЖИРЕНИЕМ.....	2017; 4 (144): 75-80
КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ	
Демко И. В., Пелиновская Л. И., Мосина В. А. Крапошина А. Ю., Гордеева Н. В., Соловьева И. А., Рязанов А. Е. СЛУЧАЙ ПЕРВИЧНОГО АМИЛОИДОЗА С ПОРАЖЕНИЕМ СЕРДЦА И ПЕРИКАРДА В ПРАКТИКЕ КАРДИОЛОГА.....	2017; 2 (142): 103-105
Лысенко М. А., Ванюков А. Е., Потешкина Н. Г., Суворов А. Ю., Самсонова И. В., Ковалевская Е. А. ВАЗОСПАЗМ КАК ПРИЧИНА ИНФАРКТА МИОКАРДА 2 ТИПА. ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТА ЗА РАМКАМИ РЕКОМЕНДАЦИЙ.....	2017; 9 (149): 93-98
Фролова Ю. В., Дымова О. В., Заклязьминская Е. В., Поляк М. Е., Мершина Е. А., Синицин В. Е., Дземешкевич С. Л. ГИПЕРТРОФИЧЕСКАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ И МИОКАРДИАЛЬНАЯ КРИПТА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА.....	2017; 2 (142): 100-102
Шахтштейндер Е. В., Иванощук Д. Е., Макаренкова К. В., Орлов П. С., Тимощенко О. В., Бажан С. С., Никитин Ю. П., Воевода М. И. КАСКАДНЫЙ ГЕНЕТИЧЕСКИЙ СКРИНИНГ В ДИАГНОСТИКЕ ГЕТЕРОЗИГОТНОЙ ФОРМЫ СЕМЕЙНОЙ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИИ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ.....	2017; 6 (146): 178-179
В ПОМОЩЬ ПРАКТИКУЮЩЕМУ ВРАЧУ	
Гендлин Г. Е., Емелина Е. И., Никитин И. Г., Васюк Ю. А. СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА КАРДИОТОКСИЧНОСТЬ ХИМИОТЕРАПИИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ, ВКЛЮЧАЮЩЕЙ АНТРАЦИКЛИНОВЫЕ АНТИБИОТИКИ.....	2017; 3 (143): 145-154
Кокорин В. А., Гасанов М., Гордеев И. Г., Грицанчук А. М., Джаиани Н. А., Калининченко Р. М., Кашталап В. В., Копылов Ф. Ю., Косицына И. В., Кылбанова Е. С., Лапина Е. С., Ларюшкина Е. Д., Никаноров В. Н., Хрипун А. В., Якушин С. С. КАЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ СЕРДЕЧНОГО БЕЛКА, СВЯЗЫВАЮЩЕГО ЖИРНЫЕ КИСЛОТЫ В РАННЕЙ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ИНФАРКТА МИОКАРДА: СУБАНАЛИЗ РОССИЙСКОГО МНОГОЦЕНТРОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ИСПОЛИН.....	2017; 11 (151): 62-67
Лубятыникова Е. С., Дупляков Д. В. ОСТРЫЙ КОРОНАРНЫЙ СИНДРОМ У ПАЦИЕНТОВ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ.....	2017; 3 (143): 140-144
Сумин А. Н. ОЦЕНКА ПРЕДТЕСТОВОЙ ВЕРОЯТНОСТИ В ДИАГНОСТИКЕ ОБСТРУКТИВНЫХ ПОРАЖЕНИЙ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ: НЕРЕШЕННЫЕ ВОПРОСЫ.....	2017; 11 (151): 68-76
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ	
Лискова Ю. В., Столбова М. В., Стадников А. А., Саликова С. П. КАРДИОПРОТЕКТИВНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ПРОГЕСТИНОВ: ВЛИЯНИЕ ДРОСПИРЕНОНА НА МИОКАРД ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ.....	2017; 6 (146): 152-157
СОВЕТ ЭКСПЕРТОВ	
ВОЗМОЖНОСТИ СНИЖЕНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ РИСКОВ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА.....	2017; 9 (149): 99-103
ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	
Frustacci A., Kimenti K., Тарадин Г. Г. РОЛЬ ИММУНОСУПРЕССИВНОЙ ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ МИОКАРДИТА.....	2017; 2 (142): 114-118
Безденежных Н. А., Сумин А. Н., Барбараш О. Л. ПАЦИЕНТ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ И РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИЯ МИОКАРДА С ПОЗИЦИЙ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ: ВЗГЛЯД КАРДИОЛОГА. ЧАСТЬ 1.....	2017; 4 (144): 105-113
Безденежных Н. А., Сумин А. Н., Барбараш О. Л. ПАЦИЕНТ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ И РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИЯ МИОКАРДА С ПОЗИЦИЙ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ: ВЗГЛЯД КАРДИОЛОГА. ЧАСТЬ 2.....	2017; 5 (145): 146-152
Гавришева Н. А., Алексеева Г. В., Бойко А. И., Панов А. В. МНОЖЕСТВЕННАЯ РОЛЬ ЛЕЙКОЦИТОВ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА.....	2017; 11 (151): 86-92
Дружилов М. А., Кузнецова Т. Ю. ФИБРИЛЛЯЦИЯ ПРЕДСЕРДИЙ, АССОЦИИРОВАННАЯ С ОЖИРЕНИЕМ: РОЛЬ ЭПИКАРДИАЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ ТКАНИ В ЭТИОПАТОГЕНЕЗЕ АРИТМИИ.....	2017; 7 (147): 178-184
Канорский С. Г., Коваленко Ю. С. СОВРЕМЕННАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ.....	2017; 7 (147): 171-176
Кремнева Л. В. ЗНАЧЕНИЕ КОПЕПТИНА ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ ИНФАРКТА МИОКАРДА.....	2017; 11 (151): 93-97
Кремнева Л. В., Суплютов С. Н., Шалаев С. В. СОВРЕМЕННЫЕ ВЫСОКОЧУВСТВИТЕЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ТРОПОНИНОВ В ДИАГНОСТИКЕ МИОКАРДИАЛЬНОЙ ИШЕМИИ И ОЦЕНКЕ ПРОГНОЗА ЗАБОЛЕВАНИЯ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА.....	2017; 3 (143): 160-164

<i>Крикунов П. В., Васюк Ю. А., Крикунова О. В.</i> ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ЭХОКАРДИОГРАФИИ ПОСЛЕ ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА. ЧАСТЬ 1	2017; 12 (152): 120-128
<i>Лосик Д. В., Байрамова С. А., Покушалов Е. А., Михеенко И. Л., Шабанов В. В., Романов А. Б.</i> НЕРЕШЕННЫЕ ВОПРОСЫ В СОВРЕМЕННОЙ ТАКТИКЕ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ	2017; 7 (147): 162-170
<i>Лупанов В. П.</i> АНТИИШЕМИЧЕСКИЙ МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ МОДУЛЯТОР ТРИМЕТАЗИДИН В ЛЕЧЕНИИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА	2017; 2 (142): 119-124
<i>Майлян Д. Э., Коломиец В. В.</i> РОЛЬ ДЕФИЦИТА МАГНИЯ В ПАТОГЕНЕЗЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ	2017; 6 (146): 167-172
<i>Медведева Е. А., Шиялева Н. В., Исхаков Э. Н., Щукин Ю. В.</i> КАРДИОРЕНАЛЬНЫЙ СИНДРОМ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ: ПАТОГЕНЕЗ, ДИАГНОСТИКА, ПРОГНОЗ И ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ	2017; 1 (141): 136-141
<i>Нагибина Ю. В., Захарова Л. А.</i> МЕДИКО-СОЦИАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И КАЧЕСТВО ЖИЗНИ	2017; 3 (143): 155-159
<i>Осиев А. Г., Гегенава Б. Б., Палеев Ф. Н., Григорьева Н. М.</i> СПИРТОВАЯ СЕПТАЛЬНАЯ АБЛАЦИЯ МЕЖЖЕЛУДОЧКОВОЙ ПЕРЕГОРОДКИ С КОНТРАСТНЫМ ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКИМ КОНТРОЛЕМ	2017; 8 (148): 122-127
<i>Поляк М. Е., Мершина Е. А., Заклязьминская Е. В.</i> НЕКОМПАКТНЫЙ МИОКАРД ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА: СИМПТОМ, СИНДРОМ ИЛИ ВАРИАНТ РАЗВИТИЯ?	2017; 2 (142): 106-115
<i>Слепцов А. А., Назаренко М. С., Пузырев В. П.</i> СТРУКТУРНАЯ ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ ГЕНОМА ЛЕЙКОЦИТОВ И КЛЕТОК АРТЕРИЙ ПРИ АТЕРОСКЛЕРОЗЕ У ЧЕЛОВЕКА	2017; 10 (150): 140-146
<i>Шайдюк О. Ю., Кудинова М. А., Таратухин Е. О., Ромашенко О. В.</i> ВРАЧ — ЛЕЧИТ, А БОЛЬНОЙ — ЛЕЧИТСЯ? СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПРИВЕРЖЕННОСТИ К ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА	2017; 9 (149): 104-108
<i>Шмилович А. А., Таратухин Е. О.</i> ВРАЖДЕБНОСТЬ, ТРЕВОЖНОСТЬ И ЖИЗНЕННОЕ ИСТОЩЕНИЕ В ПАТОГЕНЕЗЕ ИНФАРКТА МИОКАРДА	2017; 6 (146): 173-177

ЛЕКЦИЯ

<i>Маркель А. Л.</i> ГИПЕРТОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ: ГЕНЕТИКА, КЛИНИКА, ЭКСПЕРИМЕНТ	2017; 10 (150): 133-139
---	-------------------------



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

VI МЕЖДУНАРОДНЫЙ ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ ФОРУМ «РОССИЙСКИЕ ДНИ СЕРДЦА»

САНКТ-ПЕТЕРБУРГ, УЛ. АККУРАТОВА, Д. 2
ФГБУ «НМИЦ ИМ. В. А. АЛМАЗОВА» МИНЗДРАВА РОССИИ

19–21 АПРЕЛЯ 2018 ГОДА

www.scardio.ru

АПРОВАСК®

ирбесартан + амлодипин

ДВОЙНАЯ МОЩЬ ДЛЯ ДЛИТЕЛЬНОГО КОНТРОЛЯ ДАВЛЕНИЯ^{1,2}

ЛП-002695



Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Апроваск®

Регистрационный номер: ЛП 002695, дата последнего изменения инструкции – 11.05.2017. Группировочное название: амлодипин + ирбесартан. Фармакотерапевтическая группа: комбинированное гипотензивное средство (блокатор «медленных» кальциевых каналов + ангиотензина II рецепторов антагонист). Код АТХ: C09DB05. Показания к применению: артериальная гипертензия (при неэффективности монотерапии ирбесартаном или амлодипином). Противопоказания: повышенная чувствительность к ирбесартану, амлодипину и другим производным дигидропиридина или к вспомогательным веществам препарата. Кардиогенный шок. Клинически значимый аортальный стеноз. Нестабильная стенокардия (за исключением стенокардии Принцметала). Беременность. Период грудного вскармливания. Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены). Одновременное применение с лекарственными препаратами, содержащими алискирен, у пациентов с сахарным диабетом или с умеренно выраженной и тяжелой почечной недостаточностью (СКФ <60 мл/мин/1,73 м²). Одновременное применение с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) у пациентов с диабетической нефропатией. С осторожностью: у пациентов с гиповолемией и гипонатриемией, при гемодиализе, соблюдении диеты с ограничением потребления поваренной соли, диарее, рвоте; у пациентов, у которых функция почек зависит от активности РААС, у пациентов с хронической сердечной недостаточностью II-IV функционального класса по классификации NYHA неишемической этиологии; у пациентов с печеночной недостаточностью; у пациентов с почечной недостаточностью и после трансплантации почки; у пациентов со стенозом аортального и митрального клапана или гипертрофической обструктивной кардиомиопатией; у пациентов с ишемической болезнью сердца и/или клинически значимым атеросклерозом сосудов головного мозга; у пациентов с синдромом слабости синусового узла. Способ применения и дозы: внутрь, заливая водой, независимо от приема пищи. Начальная и поддерживающая доза – 1 таблетка в сутки. Максимальная рекомендованная доза – 150 мг/10 мг или 300 мг/10 мг в сутки. Побочное действие: (см. полную инструкцию по применению, приведены частые, очень частые и способные причинить серьезный ущерб здоровью побочные эффекты): периферические отеки, отеки, ощущение сердцебиения, головокружение, головная боль, сонливость, ортостатическая гипотензия, чрезмерное снижение АД, ангионевротический отек, инфаркт миокарда, отечность десен, протеинурия, вертиго, тошнота/рвота, нарушения ритма сердца, боли в верхней части живота, нарушения со стороны языка, включая дисгевзию, глоссодиния, повышенная утомляемость, «приливы» крови к коже с чувством жара, покраснение кожных покровов, кашель, контактный дерматит. Форма выпуска: таблетки, покрытые пленочной оболочкой 5 мг + 150 мг, 10 мг + 150 мг, 5 мг + 300 мг и 10 мг + 300 мг. Условия хранения: хранить при температуре не выше 30°C. Срок годности: 3 года. Условия отпуска: отпускается по рецепту. Перед назначением обязательно ознакомьтесь с полной инструкцией по применению.

1. Кобалава Ж.Д. // Кардиология. – 2014. – № 6. – С. 15–20. 2. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Апроваск®. РУ № ЛП-002695 от 6.11.2014. Информация предназначена для специалистов здравоохранения.

Представительство АО «Санофи-авентис груп» (Франция)

125009, Москва, ул. Тверская, д. 22. Тел.: (495) 721-14-00, факс: (495) 721-14-11, www.sanofi.ru

SANOFI

Реклама. SANOFI/PA.17.11.2015