



# РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

РОССИЙСКОЕ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

## В НОМЕРЕ:

Влияние вариабельности ритма сердца на течение ХСН и функции почек у больных фибрилляцией предсердий

Характеристика течения ХСН и состояния органов-мишеней у больных кардиоренальным синдромом

Динамика показателей полиненасыщенных жирных кислот в крови больных ХСН

Иммунный ответ при декомпенсации ишемической хронической сердечной недостаточности

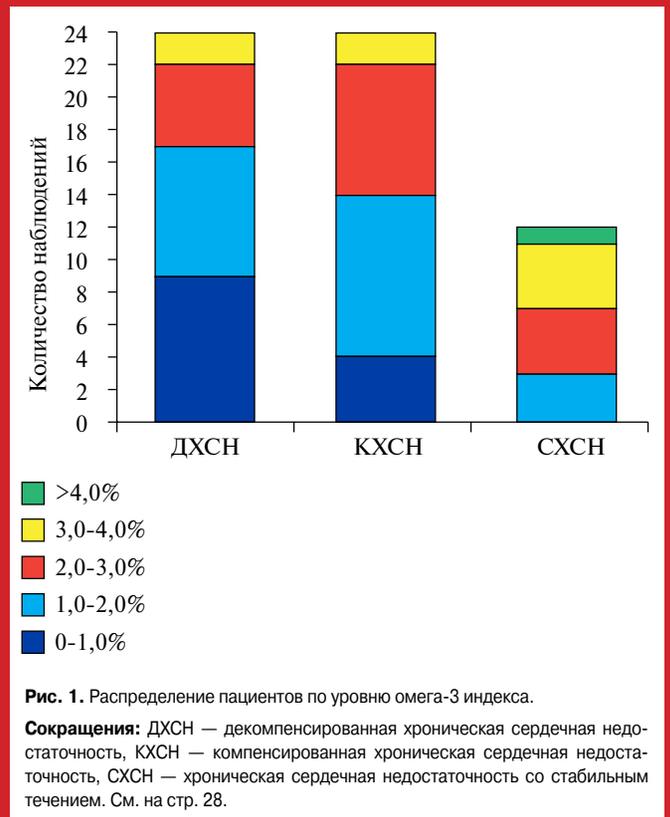
Синдром обструктивного апноэ во сне при ХСН: взгляд кардиолога

Вклад полиморфизма генов сердечно-сосудистого риска в развитие артериального ремоделирования в зависимости от наличия артериальной гипертензии

Влияние табакокурения на исходы и осложнения после операций коронарного шунтирования

## В ФОКУСЕ:

Острая и хроническая сердечная недостаточность





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](http://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) 3,996**  
**импакт-фактор (2016) 0,932**

**Полнотекстовые версии** всех номеров размещены  
на сайте Научной Электронной Библиотеки:  
[www.elibrary.ru](http://www.elibrary.ru)

**Архив номеров:** [www.rosocardio.ru](http://www.rosocardio.ru), [cardio.medi.ru/66.htm](http://cardio.medi.ru/66.htm)

**Правила публикации авторских материалов:**  
[www.rosocardio.ru/ru/information-for-authors-rjc.html](http://www.rosocardio.ru/ru/information-for-authors-rjc.html)

**Прием статей в журнал:**  
[www.russjcardiol.elpub.ru](http://www.russjcardiol.elpub.ru)

**Информация о подписке:**  
[www.rosocardio.ru/ru/subscription.html](http://www.rosocardio.ru/ru/subscription.html)

**Открытый доступ к архивам и текущим номерам**

**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](mailto:partners@scardio.ru)

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

**Ответственный переводчик** Таратухин Е. О.

**Дизайн, верстка** Андреева В. Ю.  
Морозова Е. Ю.

**Отпечатано:** типография "OneBook",  
ООО "Сам Полиграфист",  
129090, Москва, Протопоповский пер., 6.  
[www.onebook.ru](http://www.onebook.ru)

© Российский кардиологический журнал

# РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

**№ 1 (153) 2018**

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)  
*Довгалецкий 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](mailto: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)  
*Ревизишвили 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)

*Козилова Н. А.* (Пермь)

*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)

*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](mailto: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) 3,996**  
**Impact-factor (2016) 0,932**

**Complete versions** of all issues are published:  
[www.elibrary.ru](http://www.elibrary.ru)

**Instructions for authors:**  
[www.rosccardio.ru/ru/information-for-authors-rjc.html](http://www.rosccardio.ru/ru/information-for-authors-rjc.html)

**Submit a manuscript:**  
[www.russjcardiol.elpub.ru](http://www.russjcardiol.elpub.ru)

**Subscription:** [www.rosccardio.ru/ru/subscription.html](http://www.rosccardio.ru/ru/subscription.html)

## Open Access

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](mailto:partners@scardio.ru)

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

**Senior translator** Taratukhin E. O.

**Design, desktop publishing** Andreeva V. Yu.  
Morozova E. Yu.

**Printed:** OneBook, Sam Poligraphist, Ltd.  
129090, Moscow, Protopopovskiy per., 6.  
[www.onebook.ru](http://www.onebook.ru)

© Russian Journal of Cardiology

# RUSSIAN JOURNAL OF CARDIOLOGY

№ 1 (153) 2018

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)  
*Koziołova 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](mailto: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)

*Koziołova N. A.* (Perm)

*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)

*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](mailto:cardio.nauka@yandex.ru)

## СОДЕРЖАНИЕ

## CONTENTS

Обращение к читателям	5	Address to the readers
<b>НОВОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ</b>		<b>CLINICAL MEDICINE NEWS</b>
Обзор зарубежных новостей клинической медицины	6	Clinical medicine updates: a review of international news
<b>ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ</b>		<b>ORIGINAL ARTICLES</b>
<i>Полянская Е. А., Миронова С. В., Козиолова Н. А.</i> Влияние вариабельности ритма сердца на течение хронической сердечной недостаточности и функции почек у больных фибрилляцией предсердий	7	<i>Polyanskaya E. A., Mironova S. V., Koziolova N. A.</i> The influence of heart rate variability on clinical course of chronic heart failure and renal function in atrial fibrillation patients
<i>Миронова С. В., Полянская Е. А., Суровцева М. В.</i> Перестройка сердца и сосудов у больных фибрилляцией предсердий и хронической сердечной недостаточностью, в зависимости от цистатин-С обусловленной скорости клубочковой фильтрации	14	<i>Mironova S. V., Polyanskaya E. A., Surovtseva M. V.</i> Remodeling of the heart and vessels in atrial fibrillation patients with chronic heart failure according to cystatin C-related glomerular filtration rate
<i>Колегова И. И., Чернявина А. И., Козиолова Н. А.</i> Характеристика течения хронической сердечной недостаточности и состояния органов-мишеней у больных кардиоренальным синдромом	21	<i>Kolegova I. I., Chernyavina A. I., Koziolova N. A.</i> Characteristics of the chronic heart failure course and target organ condition in cardiorenal syndrome
<i>Власов А. А., Саликова С. П., Гриневич В. Б., Быстрова О. В., Осипов Г. А., Заплатина А. А.</i> Динамика показателей полиненасыщенных жирных кислот в крови больных хронической сердечной недостаточностью	27	<i>Vlasov A. A., Salikova S. P., Grinevich V. B., Bystrova O. V., Osipov G. A., Zaplatina A. A.</i> Dynamics of the polyunsaturated fatty acids values in the blood of chronic heart failure patients
<i>Шильяева Н. В., Щукин Ю. В., Лимарева Л. В., Данильченко О. П.</i> Биомаркеры миокардиального стресса и фиброза в определении клинических исходов у пациентов с сердечной недостаточностью, перенесших инфаркт миокарда	32	<i>Shilyaeva N. V., Shchukin Yu. V., Limareva L. V., Danilchenko O. P.</i> Biomarkers of myocardial stress and fibrosis for clinical outcomes assessment in post myocardial infarction heart failure patients
<i>Татарский Б. А.</i> Возможный медикаментозный подход к профилактике поздних рецидивов после катетерной аблации фибрилляции предсердий (пилотное исследование)	37	<i>Tatarsky B. A.</i> Suggested conservative approach to prevention of late recurrent atrial fibrillation after catheter ablation (pilot study)
<i>Чернявина А. И., Суровцева М. В.</i> Вклад полиморфизма генов сердечно-сосудистого риска в развитие артериального ремоделирования в зависимости от наличия артериальной гипертензии	43	<i>Chernyavina A. I., Surovtseva M. V.</i> Impact of polymorphism of cardiovascular risk genes on arterial remodelling development depending on presence of systemic hypertension
<b>КЛИНИКА И ФАРМАКОТЕРАПИЯ</b>		<b>CLINIC AND PHARMACOTHERAPY</b>
<i>Трегубов В. Г., Шубитидзе И. З., Канорский С. Г., Покровский В. М.</i> Регуляторно-адаптивный статус в сравнении эффективности бисопролола и соталола у пациентов с желудочковыми нарушениями ритма сердца	51	<i>Tregubov V. G., Shubitidze I. Z., Kanorskii S. G., Pokrovsky V. M.</i> Regulatory-adaptive status in comparison of bisoprolol and sotalol efficacy in ventricular rhythm disorders
<i>Козиолова Н. А., Колегова И. И., Суровцева М. В.</i> Влияние триметазидина на показатели фильтрационной и тубулоинтерстициальной функций почек у больных ишемической болезнью сердца и хронической сердечной недостаточностью в сочетании с ренальной дисфункцией	57	<i>Koziolova N. A., Kolegova I. I., Surovtseva M. V.</i> Trimetazidine influence on filtration and tubulointerstitial function of kidneys in ischemic heart disease patients with chronic heart failure and renal dysfunction

**КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ**

**CLINICAL CASE**

Кудинова М. А., Клыков Л. Л., Сайкин А. А.,  
Ромашенко О. В., Шайдюк О. Ю.  
Риск кардиоэмболий и проблема индивидуализации  
подхода: клинический пример

63 Kudinova M. A., Klykov L. L., Saykin A. A., Romashenko O. V.,  
Shaydyuk O. Yu.  
Risk of cardioembolism and the issue of individualization  
of approaches: clinical case

**ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ**

**LITERATURE REVIEWS**

Яблонский П. К., Суховская О. А.  
Влияние табакокурения на исходы и осложнения после  
операций коронарного шунтирования

66 Yablonsky P. K., Sukhovskaya O. A.  
Smoking influence on the outcomes and complications  
of coronary bypass surgery

Кручинкина Е. В., Рябов В. В.  
Иммунный ответ при декомпенсации ишемической  
хронической сердечной недостаточности

72 Kruchinkina E. V., Ryabov V. V.  
Immune response in decompensated chronic heart failure  
of ischemic origin

Медведева Е. А., Коростовцева Л. С., Сазонова Ю. В.,  
Бочкарёв М. В., Свиряев Ю. В., Конради А. О.  
Синдром обструктивного апноэ во сне при хронической  
сердечной недостаточности: взгляд кардиолога

78 Medvedeva E. A., Korostovtseva L. S., Sazonova Yu. V.,  
Bochkarev M. V., Sviryaev Yu. V., Konradi A. O.  
Obstructive sleep apnea syndrome in congestive heart failure:  
cardiologist perspective

Таратухин Е. О., Гордеев И. Г., Лебедева А. Ю.  
Психосоматический порочный круг инфаркта миокарда

83 Taratukhin E. O., Gordeev I. G., Lebedeva A. Yu.  
A psychosomatic vicious circle of myocardial infarction

Крикунов П. В., Васюк Ю. А., Крикунова О. В.  
Прогностическая значимость эхокардиографии после  
острого инфаркта миокарда. Часть 2

89 Krikunov P. V., Vasyuk Yu. A., Krikunova O. V.  
Predictive value of echocardiography in post myocardial  
infarction setting. Part 2.

**ЮБИЛЕИ**

**JUBILEE**

Оганов Рафаэль Гегамович

101 Rafael G. Oganov

**ИНФОРМАЦИЯ**

**INFORMATION**

103

С 2016г статьи в журнал принимаются через редакционную платформу: [www.russjcardiol.elpub.ru](http://www.russjcardiol.elpub.ru)

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

**Глубокоуважаемые читатели!**

Перед вами первый номер Российского кардиологического журнала 2018 года, который в основном посвящен проблеме острой и хронической сердечной недостаточности. В журнале представлены статьи, отражающие вклад факторов сердечно-сосудистого риска, коморбидных состояний, медикаментозных вмешательств в формирование и прогрессирование сердечной недостаточности, характеризующейся определенными патогенетическими, клиническими и прогностическими особенностями. Так вызывают большой интерес работы, посвященные влиянию табакокурения на исходы и осложнения после коронарного шунтирования, оценке артериального ремоделирования в зависимости от полиморфизма генов у больных без синдрома повышения артериального давления. В одной из статей продемонстрировано значение миокардиального стресса и повышенного коллагенообразования на клинические исходы у больных, перенесших инфаркт миокарда. В структуре коморбидной патологии и влиянии ее на тяжесть и выраженность поражения органов-мишеней у больных сердечной недостаточностью рассматриваются фибрилляция предсердий, в том числе у лиц, перенесших радиочастотную абляцию, желудочковые нарушения ритма, хроническую болезнь почек, синдром обструктивного апноэ сна и др. В журнале продолжает обсуждаться прогностическая значимость эхокардиографии у больных инфарктом миокарда. Одна из статей посвящена миокардиальному цитопротектору триметазидину, как универсальному препарату для больных хронической сердечной недоста-



точностью на фоне стабильной стенокардии и полиморбидной патологии, обеспечивающему не только антиангинальное действие, но и другие плеiotропные эффекты, в частности — нефропротективный. Хотелось бы поблагодарить на страницах журнала всех читателей за проявленный интерес к материалам издания, авторов опубликованных статей за представленные материалы и выразить надежду на дальнейшее взаимное творческое сотрудничество.

д.м.н., профессор  
Козиолова Наталья Андреевна

**ОБЗОР ЗАРУБЕЖНЫХ НОВОСТЕЙ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ**

Опубликованы данные крупного мета-анализа антиромбоцитарной терапии после первичного коронарного вмешательства. Olier, et al. (2018) изучали Британский регистр Общества интервенционной хирургии, включив в анализ данные более чем 89 тыс. пациентов, получавших тикагрелор, клопидогрел или прасугрел, в период с 2007 по 2014гг. Была применена множественная регрессия, основным исходом для анализа была смерть от всех причин. Выявлено, что среди 89 тыс. пациентов, госпитализированных в Великобритании по поводу инфаркта миокарда с подъёмом сегмента ST, прасугрел был ассоциирован с наименьшей 30-дневной и одногодичной летальностью. Отношение шансов для одногодичной летальности было 0,89 ( $p=0,011$ ) у прасугрела в сравнении с клопидогрелом. Таковое у тикагрелора в сравнении с прасугрелом было 1,19 ( $p=0,01$ ). Авторы добавляют, что вряд ли возможно провести рандомизированное испытание подобной статистической мощности, потому данные их анализа целесообразно использовать в практике.

(По данным: *Heart BMJ*, 2018)

Авторы Zhou, et al. (2018) приводят данные исследования миелоидных клеток-супрессоров в качестве возможной иммунотерапии сердечной недостаточности. Исследование включало клиническую и лабораторную часть. Показан кардиопротективный эффект миелоидных клеток-супрессоров при сердечной недостаточности благодаря их антигипертрофическому влиянию на кардиомиоциты и противовоспалительному эффекту посредством действия ИЛ-10 и оксида азота. Авторы также отмечают, что применение рапамицина как влияющего на эти клетки препарата может иметь терапевтическое значение при сердечной недостаточности.

(По данным: *Circulation*, 2018)

Японские авторы показывают половые различия в кальцификации коронарных артерий. Nakaо, et al. (2018) провели исследование коронарных артерий методом компьютерной томографии с контрастированием у 991 пациента (456 женщин, 535 мужчин). У женщин был меньше кальциноз коронарных артерий, а также ниже распространённость ишемической болезни сердца. Добавление кальциноза в общую оценку коронарного поражения (шанса иметь ИБС) существенно улучшило стратификацию риска в сравнении с только клиническими показателями. Так, добавление параметра кальциноза перевело 43,3% мужчин в конкретные категории низкого или же высокого риска, тогда как на женщин этот параметр повлиял только в 1,4%.

(По данным: *Heart BMJ*, 2018)

Американские авторы изучают применение высокодозовых мультивитаминных и минеральных добавок в качестве средств лечения пациентов после инфаркта миокарда (“хелатирующее лечение”). Issa, et al. (2018) провели анализ у пациентов, не получающих статины и получающих данный вид терапии в сравнении с плацебо (протокол TACT). Включено 460 человек. Композитная конечная точка включала смертность от всех причин, инфаркт миокарда, инсульт, коронарную реваскуляризацию, госпитализацию по поводу стенокардии. Отношение рисков наступления конечной точки было 0,46 ( $p=0,002$ ) в группе мультивитаминов по сравнению с плацебо. Авторы планируют протокол TACT2, в котором эти данные будут рассмотрены более точно.

(По данным: *Am Heart J*)

Авторы Florido, et al. (2018) изучали эффект изменения уровня физической активности для профилактики сердечной недостаточности (исходя из того, что как правило изучается именно влияние высокого её уровня, а не изменений активности). Было включено 11351 пациентов, не имевших анамнеза сердечно-сосудистой патологии, в 1993-1995гг. Наблюдение длилось 19 лет, сердечная недостаточность была установлена 1750 участникам. Показано, что поддержание высокой физической активности является протективным; её начало или повышение уже существующей активности даже в пожилом возрасте ведёт к снижению риска развития сердечной недостаточности.

(По данным: *Circulation*, 2018)

Всё больше распространения находит понятие идеального сердечно-сосудистого (ИСЗ) здоровья. Согласно определению Американской ассоциации сердца, шкала идеального сердечно-сосудистого здоровья включает 3 показателя и 4 поведенческих фактора, а именно: АД, общий холестерин, глюкоза крови и курение, индекс массы тела, высокий уровень физической активности, потребление овощей и фруктов. Для ИСЗ нужно иметь 5 из 7. Benziger, et al. (2018) приводят данные исследования этого понятия в Перу. Изучено 3058 человек 35 лет и старше в 4 учреждениях этой страны. Показано, что ни один не имел все 7, тогда как 1 или 0 имели 10,5% популяции. В целом, когорта 55-64 года имела меньшее число показателей, чем когорта 35-44 года (отношение 0,54,  $p<0,001$ ). Примечательно, что после коррекции на пол, возраст и образование, лица в среднем и верхнем терцилях по экономическому положению имели меньше показателей, чем лица с низким экономическим положением.

(По данным: *Heart BMJ*, 2018)

## ВЛИЯНИЕ ВАРИАбельНОСТИ РИТМА СЕРДЦА НА ТЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ И ФУНКЦИИ ПОЧЕК У БОЛЬНЫХ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

Полянская Е. А., Миронова С. В., Козиолова Н. А.

**Цель.** Оценка структурно-функционального состояния левого желудочка (ЛЖ) и почек у больных постоянной формой фибрилляции предсердий (ФП) и хронической сердечной недостаточности (ХСН) ишемической этиологии в зависимости от среднесуточной частоты сердечных сокращений и вариабельности сердечного ритма.

**Материал и методы.** 60 пациентов в возрасте от 35 до 60 лет с постоянной формой ФП ишемической этиологии. Всем пациентам были выполнены эхокардиография с верификацией дисфункции: систолическая функция оценивалась по фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) по методу Simpson, для оценки диастолической дисфункции производилось определение скоростных характеристик трансмитрального кровотока и тканевой визуализации движения фиброзного кольца митрального клапана; суточное мониторирование ЭКГ, объемная сфигмоплетизмография периферических артерий, оценка почечной функции с использованием формулы Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) по креатинину и цистатину С, оценка статуса коллагенообразования по уровню тканевого ингибитора матричных металлопротеиназ 1 типа (TIMP-1) определение N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического гормона (NT-proBNP). В первой части исследования пациенты были разделены на три группы — по уровню СКФ <30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, 30-60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и >60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Во второй — по уровню цистатина С ниже и выше референсного значения.

**Результаты.** Выявлены обратная средней силы взаимосвязь между среднесуточной ЧСС в диапазоне >110 уд./мин и SDNN ( $r=-0,64$ ,  $p=0,040$ ) и в диапазоне <70 уд./мин и SDNN ( $r=0,50$ ,  $p=0,042$ ); прямая средней силы взаимосвязь уровня цистатина С и среднесуточной ЧСС в диапазоне >70 уд./мин ( $r=0,44$ ,  $p=0,022$ ); обратная средней силы взаимосвязь между СКФ по формуле CKD-EPIcys и среднесуточной ЧСС в диапазоне >110 уд./мин ( $r=-0,55$ ,  $p=0,030$ ). Корреляционный анализ также показал, что у больных постоянной формой ФП и ХСН ишемической этиологии среднесуточная ЧСС имеет прямые сильной степени зависимости взаимосвязи с  $E/e'$  ( $r=0,53$ ,  $p=0,011$ ) и с NT-proBNP ( $r=0,57$ ,  $p=0,002$ ). Также выявлены обратные высокой степени взаимосвязи SDNN со среднесуточной ЧСС ( $r=-0,59$ ,  $p=0,001$ ), с NT-proBNP ( $r=-0,65$ ,  $p=0,002$ ), с ФВ ЛЖ ( $r=-0,50$ ,  $p=0,019$ ), с соотношением  $E/e'$  ( $r=-0,61$ ,  $p<0,001$ ), с TIMP-1 ( $r=-0,53$ ,  $p=0,048$ ), средней степени — с ИММЛЖ ( $r=-0,41$ ,  $p=0,026$ ) и концентрацией цистатина С ( $r=-0,38$ ,  $p=0,036$ ).

**Заключение.** У больных с постоянной формой ФП в сочетании с ХСН ишемической этиологии риск внезапной кардиальной смерти, оцененный по SDNN, находится в U-образной зависимости от среднесуточной ЧСС. Более выраженное снижение ВСР, отражающее увеличение риска внезапной смерти,

наблюдалось в диапазоне среднесуточной ЧСС >110 уд./мин. По мере увеличения среднесуточной ЧСС было продемонстрировано нарастание тяжести ХСН, прогрессирование ДД ЛЖ и ренальной дисфункции. Низкая ВСР в диапазоне среднесуточной ЧСС >110 уд./мин была ассоциирована с неблагоприятной перестройкой сердца, проявляющейся ГЛЖ, и почек. Одним из возможных механизмов ремоделирования органов-мишеней при снижении ВСР по данным работы может являться трансформация коллагенолиза в сторону коллагенообразования в межклеточном матриксе согласно динамики TIMP-1.

Российский кардиологический журнал 2018, 1 (153): 7–13

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-1-7-13>

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий, вариабельность сердечного ритма, SDNN, хроническая сердечная недостаточность.

ФГБОУ ВО Пермский государственный медицинский университет им. академика Е. А. Вагнера Минздрава России, Пермь, Россия.

Полянская Е. А.\* — к. м. н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней № 2, Миронова С. В. — ординатор кафедры пропедевтики внутренних болезней № 2, Козиолова Н. А. — д. м. н., профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней № 2.

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

ВСР — вариабельность сердечного ритма, ДД ЛЖ — диастолическая функция левого желудочка, ИБС — ишемическая болезнь почек, ЛЖ — левый желудочек, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ФК — функциональный класс, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФП — фибрилляция предсердий, ХБП — хроническая болезнь почек, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКГ — электрокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография, NT-proBNP — N-терминальный фрагмент натрийуретического пептида, TIMP-1 — тканевый ингибитор матричных протеиназ 1 типа.

Рукопись получена 08.02.2018

Рецензия получена 11.02.2018

Принята к публикации 12.02.2018

## THE INFLUENCE OF HEART RATE VARIABILITY ON CLINICAL COURSE OF CHRONIC HEART FAILURE AND RENAL FUNCTION IN ATRIAL FIBRILLATION PATIENTS

Polyanskaya E. A., Mironova S. V., Koziołova N. A.

**Aim.** Evaluation of structural and functional condition of the left ventricle (LV) and kidneys in permanent atrial fibrillation patients (AF) with ischemic chronic heart failure (CHF) according to mean 24 hour heart rate and heart rate variability.

**Material and methods.** Sixty patients, age 35-60 y.o., with permanent AF of ischemic origin. All patients underwent echocardiography for the dysfunction verification: systolic function was assessed by ejection fraction of the left ventricle by Simpson, diastolic function was assessed via the velocity of transmitral currents and visualization of tissues of the mitral valve; Holter ECG monitoring was done, as volumetric sphygmopletysmography of peripheral arteries, assessment of kidney function by Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) by creatinine and cystatin C, evaluation of the status of collagen production by the tissue inhibitor of matrix metalloproteinases type 1 (TIMP-1), measurement of NT-proBNP. In the first part of the study, patients were selected to 3 groups: by GFR <30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, 30-60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>

and >60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>. In the second — by cystatin C levels below or higher than the referent.

**Results.** There is negative moderate correlation of the heart rate >110 bpm and SDNN ( $r=-0,64$ ,  $p=0,040$ ) and <70 bpm and SDNN ( $r=0,50$ ,  $p=0,042$ ); direct moderate correlation of cystatin C and mean 24 hour heart rate >70 bpm ( $r=0,44$ ,  $p=0,022$ ); negative moderate correlation of GFR by CKD-EPIcys and mean daily heart rate >110 bpm ( $r=-0,55$ ,  $p=0,030$ ). Correlational analysis also showed that in permanent AF and ischemic CHF the mean 24 hour heart rate correlates strongly with  $E/e'$  ( $r=0,53$ ,  $p=0,011$ ) and with NT-proBNP ( $r=0,57$ ,  $p=0,002$ ). Also the negative strong correlation found for SDNN with mean 24 hour heart rate ( $r=-0,59$ ,  $p=0,001$ ), with NT-proBNP ( $r=-0,65$ ,  $p=0,002$ ), with EF LV ( $r=-0,50$ ,  $p=0,019$ ), with the relation  $E/e'$  ( $r=-0,61$ ,  $p<0,001$ ), with TIMP-1 ( $r=-0,53$ ,  $p=0,048$ ), moderate — with the LV myocardial mass index ( $r=-0,41$ ,  $p=0,026$ ) and cystatin C concentration ( $r=-0,38$ ,  $p=0,036$ ).

**Conclusion.** In patients with permanent AF comorbid with CHF of ischemic origin the risk of sudden cardiac death, estimated by SDNN, is in U-shaped relation with mean 24 hour heart rate. More prominent decrease of HRV reflecting the increase of sudden death risk was found in a range of 24 hour heart rate >110 bpm. With the increase of mean 24 hour heart rate there was increase of CHF severity, progression of LV diastolic dysfunction and renal dysfunction. Low HRV in a range of mean daily heart rate >110 bpm was associated with adverse cardiac remodeling presenting with LVH, and of kidney remodeling. One of possible mechanisms of the target organs with HRV decline, by our data, might be transformation of collagenolysis

towards collagenogenesis in intracellular matrix, according to the dynamics of TIMP-1.

**Russ J Cardiol 2018, 1 (153): 7–13**

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-1-7-13>

**Key words:** atrial fibrillation, heart rate variability, SDNN, chronic heart failure.

E. A. Wagner Perm State Medical University of the Ministry of Health, Perm, Russia.

Фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее распространенной в общей популяции среди наджелудочковых аритмий [1]. По данным Европейского общества кардиологов, ее распространенность составляет 1–2% от общей популяции и в ближайшие годы прогнозируется рост частоты выявления случаев заболевания. Это обуславливает значительный интерес как исследователей, так и клиницистов к данной проблеме.

Одним из самых дискуссионных остается вопрос о целевых значениях среднесуточной частоты сердечных сокращений (ЧСС) у больных с постоянной формой ФП.

Имеющиеся данные демонстрируют отсутствие преимуществ контроля ЧСС ниже 80 уд./мин, определенной в любое время, у пациентов с хронической ФП. Так, проведенные исследования RACE (Rate Control vs. Electrical cardioversion) (2001г) и AFFIRM (Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management) (2002г) продемонстрировали отсутствие преимуществ в снижении ЧСС <80 или >110 уд./мин как для качества жизни пациентов, так и для долгосрочного прогноза [2]. В 2010г были опубликованы результаты исследования RACE II, направленного на изучение оптимального контроля ЧСС при постоянной форме ФП. Данные этого исследования свидетельствуют о том, что мягкий контроль ЧСС (с целевым уровнем <110 уд./мин) не уступает стратегии строгого контроля ЧСС (целевой уровень <80 уд./мин) в предупреждении таких осложнений, как сердечно-сосудистая смерть, госпитализации по поводу хронической сердечной недостаточности (ХСН), инсульта, системные эмболии, кровотечения и жизнеугрожающие аритмии [3]. Помимо этого, результаты исследования RACE II отчетливо продемонстрировали отсутствие положительного влияния строгого контроля ЧСС на симптомы, ассоциированные с ФП, в частности, утомляемость, слабость, сердцебиение и т.п.

Однако целевые уровни среднесуточной ЧСС при постоянной форме ФП, а также в зависимости от коморбидной патологии и осложнений, таких как ишемическая болезнь сердца (ИБС), ХСН остаются спорными и нерешенными вопросами.

При анализе популяций пациентов, включенных в перечисленные исследования, выявляются некото-

рые особенности, которые могли бы оказать влияние на полученные результаты. Так, в исследовании AFFIRM частота встречаемости ИБС у включенных пациентов составила 38%, у 65% определялась сохраненная фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ). Среди больных в исследовании RACE II только 22% имели ИБС, у 65% был установлен I функциональный класс (ФК) ХСН (NYHA), у 30% — II ФК ХСН (NYHA). При этом доказано, что до 46,5% больных с постоянной формой ФП имеют сопутствующую ИБС [4], у 60% пациентов с ФП длительностью более года развивается ХСН, при которой важность контроля ЧСС трудно переоценить [5]. Таким образом, от 2/3 (AFFIRM) до 3/4 (RACE II) пациентов не имели заболеваний, течение и прогноз которых напрямую зависит от контроля ЧСС [5, 6]. Соответственно, для больных с постоянной формой ФП в сочетании с ИБС и ХСН проблема поиска оптимальной стратегии контроля ЧСС остается по-прежнему актуальной.

Доказано, что ЧСС и вариабельность сердечного ритма (ВСР) оказывают существенное влияние на архитектуру и функциональность миокарда левого желудочка (ЛЖ) у больных ИБС [7]. Также имеются данные о взаимосвязи ВСР и фильтрационной способности почек — важнейшего звена кардио-ренального континуума в условиях полиморбидности [8]. Поэтому для больных постоянной формой ФП на фоне ИБС, ХСН и с другой коморбидной патологией при достижении целевой офисной ЧСС (<110 уд./мин) очень важно оценить вклад среднесуточной ЧСС и ВСР как на развитие и прогрессирование поражения органов-мишеней, так и в плане прогноза. Приведенные выше данные позволили сформировать цель исследования.

Цель настоящего исследования — оценка структурно-функционального состояния ЛЖ и почек у больных постоянной формой ФП и ХСН ишемической этиологии в зависимости от среднесуточной ЧСС и ВСР.

### Материал и методы

На амбулаторном приеме кардиолога в течение 2 лет среди 251 больного ИБС была выделена когорта из 188 пациентов с ХСН II–III ФК, среди которых у 60 обследуемых была зафиксирована постоянная форма ФП. Средний возраст больных составил 56,2±4,5 лет.

В исследование включались пациенты, соответствующие следующим критериям: возраст 30-65 лет; наличие подтвержденной ИБС по клиническим критериям стенокардии, данным анамнеза и амбулаторных карт и/или нагрузочным тестам и суточному мониторингованию ЭКГ; ХСН II-III ФК с верификацией дисфункции ЛЖ по данным эхокардиографического исследования (ЭхоКГ) и/или концентрации N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического гормона (NT-proBNP) и/или предсердного натрийуретического пропептида альфа (pro-ANP $\alpha$ ); наличие постоянной формы ФП; получение информированного согласия пациента на участие в исследовании. Критериями исключения из исследования явились: острый коронарный синдром в течение 3 мес. до начала исследования; острая или декомпенсированная ХСН в течение 3 мес. до начала исследования; ХСН неишемической этиологии; пароксизмальная или персистирующая формы ФП; клинические состояния, способные негативно повлиять на достоверность показателей и препятствующие интерпретации полученных данных (терминальная органная недостаточность, острые воспалительные заболевания, новообразования, выраженный когнитивный дефицит).

Всем пациентам было выполнено трехканальное мониторирование ЭКГ с помощью прибора MediTech Kft. (Венгрия) в течение  $22,7 \pm 1,4$  часа. В качестве параметров ВСП были приняты среднесуточная ЧСС, максимальная и минимальная ЧСС в течение исследования, а также стандартное квадратичное отклонение по интервалам NN (SDNN).

Оценка структурно-функционального состояния ЛЖ производилась с помощью аппарата VIVID 7 (GE Healthcare, США). Систолическая функция ЛЖ определялась в зависимости от уровня ФВ ЛЖ по методу Simpson. Нормальной систолическую функцию левого желудочка считали при ФВ ЛЖ  $>50\%$ . Оценка диастолической функции ЛЖ проводилась на основании определения скоростных показателей трансмитрального диастолического потока и тканевой визуализации движения фиброзного кольца митрального клапана.

Уровень NT-proBNP и pro-ANP альфа определяли в сыворотке крови с использованием реактивов "Biomedica Group" (Австрия) методом иммуноферментного анализа на анализаторе Immulite 1000 (DPC, США). Средними и референсными нормальными значениями NT-proBNP и pro-ANP альфа считали, соответственно, 6,12 (4,45-8,25) фмоль/л и 2,4 (1,8-2,7) нмоль/л. Для перевода значений NT-proBNP из фмоль/л в пг/мл (СИ) использовался конвертер клинических параметров <http://unitslab.com/ru/node/163>.

Состояние почек оценивали по уровню сывороточного креатинина, скорости клубочковой фильтра-

ции (СКФ), рассчитанной по формуле Chronic Kidney Disease Epidemiology Creatinine-based (CKD-EPIcre), уровню цистатина С сыворотки крови, СКФ, рассчитанной по формуле Cystatin-Based CKD-EPIcys. Уровень цистатина С определялся методом иммуноферментного анализа с применением реактива "BioVendor" (Чехия). В качестве нормального референсного значения цистатина С был принят уровень  $1,043 \pm 1,075$  мг/мл.

Для оценки состояния коллагенового матрикса в органах и тканях всем пациентам определялся уровень тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ I типа (TIMP-1) методом иммуноферментного анализа с помощью наборов фирмы "Bio Source EUROPE S.A." (Бельгия) на анализаторе Stat Fax 303 Plus (Awareness Technology, США). Критериями повышенного коллагенообразования считали TIMP-1 более 138 нг/мл.

Статистическая обработка данных производилась с помощью пакета программ STATISTICA 12.0. Для количественных признаков были рассчитаны среднеарифметическое значение (M) и среднее квадратичное отклонение среднего ( $M \pm SD$ ) или 95% ДИ. Для качественных признаков были рассчитаны абсолютная частота проявления признака (количество обследованных), частота проявления признака в процентах (%). При сравнении количественных показателей трех групп и нормальном распределении применялся критерий Стьюдента с поправкой Бонферрони, при ненормальном распределении — использовался критерий Крускалла-Уоллиса. При сравнении качественных показателей применялся критерий  $\chi^2$ . В качестве уровня достоверности нулевой гипотезы при сравнении трех независимых групп данных была принята  $p < 0,017$ . Исследование взаимосвязи между признаками проводили на основе ранговых коэффициентов корреляции Спирмена. За критический уровень достоверности нулевых гипотез при исследовании взаимосвязи был принят уровень  $p < 0,05$ .

В зависимости от среднесуточной ЧСС все пациенты были разделены на три группы в соответствии с Европейскими рекомендациями по ведению больных с ФП [1]. В первую группу вошли пациенты со среднесуточной ЧСС  $<70$  уд./мин ( $n=18$ ), во вторую — со среднесуточной ЧСС от 70 до 110 уд./мин ( $n=31$ ), в третью — со среднесуточной ЧСС  $>110$  уд./мин ( $n=11$ ).

Для анализа влияния ВСП, оцененной по данным суточного мониторирования ЭКГ, на поражение сердца и почек у больных постоянной формой ФП и ХСН ишемической этиологии в соответствии с положением экспертного консенсуса ISHNE-HRS (2017) в были выделены три группы [9]. В первую группу вошли пациенты с высоким риском внезапной сердечной смерти, при котором SDNN  $<50$  мс ( $n=17$ ); во вторую — с умеренным риском, при кото-

Таблица 1

**Структурно-функциональные особенности сердца и почек у больных с постоянной формой ФП в сочетании с ХСН ишемической этиологии в зависимости от среднесуточной ЧСС (n=60)**

Параметр/группа	Группа 1 ЧСС <70 уд./мин, (n=18)	Группа 2 ЧСС 70-110 уд./мин, (n=31)	Группа 3 >110 уд./мин, (n=11)	P <sub>mg</sub> <0,017
Среднесуточная ЧСС, уд./мин	57,3±11,1	89,5±6,43	113,8±2,8	<0,001
Максимальная ЧСС, уд./мин	107,5±5,3	144,4±9,7	158,1±14,3	<0,001
Минимальная ЧСС, уд./мин	31,2±4,1	39,6±9,6	48,7±12,0	<0,001
SDNN мс	86,2±30,3	106,2±26,5	69,6±27,0	<0,001
SDNN <50 мс (высокий риск)	6 (33,3)	6 (19,4)	5 (45,4)	0,440
SDNN 50-100 мс (умеренный риск)	5 (27,7)	20 (64,5)	4 (36,4)	0,288
SDNN >100 мс (низкий риск)	7 (38,9)	5 (16,1)	2 (18,2)	0,360
ФВ ЛЖ, %	59,1±8,8	56,0±10,9	48,6±9,3	0,028
ФВ ЛЖ <40%, n (%)	0 (0)	0 (0)	3 (27,3)	0,440
ФВ ЛЖ 40-49%, n (%)	6 (33,0)	8 (25,8)	6 (54,5)	0,502
ФВ ЛЖ >50%, n (%)	12 (67,0)	23 (74,2)	2 (18,2)	0,187
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	133,8±37,4	141,6±34,2	164,3±60,0	0,149
КДР, см	5,21±0,41	5,06±0,45	5,5±0,41	0,019
КДО, мл	134,4±18,2	139,1±22,0	144,2±23,7	0,481
Е/А	1,31 [0,61-2,01]	1,12 [0,52-1,72]	1,49 [0,68-2,28]	0,264
IVRT, мс	77,2 [53,3-101,1]	87,5 [52,6-122,4]	99,4 [86,9-111,9]	0,140
Lateral e', мс	9,01±2,15	10,23±2,08	8,60±1,28	0,030
Septal e', мс	9,25±2,46	11,00±2,24	8,58±2,67	0,006
Среднее E/e'	10,63±2,26	10,06±1,91	14,11±4,03	<0,001
ТИМР-1, нг/мл	814,0±320,3	789,6±288,1	1056,7±420,5	0,065
NT-проBNP, фмоль/л	45,03 [16,23-73,83]	56,51 [19,61-93,41]	120,55 [42,15-198,95]	<0,001
NT-проBNP (СИ), пг/мл	380,82 [137,26-624,38]	477,91 [165,84-789,97]	1019,49 [356,46-1682,52]	<0,001
Цистатин, мг/мл	1,88 [1,12-2,64]	2,33 [1,72-2,94]	3,07 [2,06-4,08]	<0,001
Креатинин, мкмоль/л	90,3±26,4	88,6±19,1	93,8±22,6	0,799
рСКФ (СКД-EPiCys), мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	53,2±9,3	62,9±11,6	51,7±8,4	0,001
рСКФ (СКД-EPiCre), мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	59,7±18,1	61,5±14,8	47,4±17,2	0,051

ром SDNN 50-100 мс (n=29); в третью группу были включены пациенты с низким риском, при котором SDNN >100 мс (n=14).

**Результаты**

При разделении больных постоянной формой ФП и ХСН ишемической этиологии на три группы в зависимости от среднесуточной ЧСС не было отмечено достоверных различий между группами по возрасту, полу, длительности индексных состояний, антропометрическим показателям, лекарственной терапии, частоте встречаемости сопутствующих заболеваний. Сравнение показателей, отражающих структурно-функциональное состояние ЛЖ и почек, в зависимости от среднесуточной ЧСС представлено в таблице 1.

При разделении больных по среднесуточной ЧСС в первой группе данный показатель составил 57,3±11,1, во второй группе — 89,5±6,43, в третьей группе — 113,8±2,8 уд./мин (p<sub>mg</sub><0,005). Группы достоверно различались по максимальной ЧСС: 107,5±5,3, 144,4±9,7, 158,1±14,3 уд./мин, соответ-

ственно, (p<sub>mg</sub><0,005); и по минимальной ЧСС: 31,2±4,1, 39,6±9,6, 48,7±12,0 уд./мин (p<sub>mg</sub><0,005). Между группами выявлена достоверная U-образная зависимость среднесуточной ЧСС и ВСР, оцененная по SDNN. Как при увеличении среднесуточной ЧСС более 110 уд./мин, так и при снижении ЧСС менее 70 уд./мин, нарастает SDNN (p<0,001). Не выявлены достоверные различия между группами по группам риска SDNN: SDNN <50 мс (p<sub>mg</sub>=0,440), SDNN 50-100 мс (p<sub>mg</sub>=0,288), SDNN >100 мс (p<sub>mg</sub>=0,360).

По мере нарастания среднесуточной ЧСС отмечена тенденция снижения ФВ ЛЖ: 59,1±8,8, 56,0±10,9, 48,6±9,3% (p<sub>mg</sub>=0,028).

При анализе показателей диастолической функции ЛЖ не отмечены различия между группами по соотношению Е/А: 1,31 (95% ДИ 0,61-2,01, 1,12 (95% ДИ 0,52-1,72), 1,49 (95% ДИ 0,68-2,28,)), соответственно, (p<sub>mg</sub>=0,264). IVRT был выше 80 мс только в третьей группе больных, однако без статистической достоверности между группами: 77,2 (95% ДИ 53,3-101,1), 87,5 (95% ДИ 52,6-122,4), 99,4 (95% ДИ 86,9-

Таблица 2

**Структурно-функциональные особенности сердца и почек у больных с постоянной формой ФП в сочетании с ХСН ишемической этиологии в зависимости от группы риска внезапной кардиальной смерти, стратифицированного по SDNN (n=60)**

Показатель/группа риска	Группа 1 SDNN <50 мс, (n=17)	Группа 2 SDNN 50-100 мс, (n=29)	Группа 3 SDNN >100 мс, (n=14)	P <sub>mg</sub>
Среднесуточная ЧСС, уд./мин	114,1±19,6	96,8±26,5	93,3±16,7	0,011
Максимальная ЧСС, уд./мин	136,8±28,1	117,0±23,4	118,3±8,8	0,015
Минимальная ЧСС, уд./мин	39,3±6,0	46,1±7,9	49,7±8,8	0,001
SDNN, мс	42,0±6,3	84,3±26,1	160,2±34,0	<0,001
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	136,6±10,7	124,2±11,8	118,6±10,3	<0,001
ФВ, %	46,3±9,0	58,4±11,3	59,9±14,0	0,001
ФВ <40, n (%)	1 (5,9)	0 (0)	2 (14,3)	0,166
ФВ 40-49, n (%)	4 (23,5)	11 (37,9)	5 (35,7)	0,760
ФВ ≥50, n (%)	12 (70,6)	18 (62,1)	7 (50,0)	0,846
IVRT, мс	96,4±14,3	88,0±31,7	81,1±20,8	0,253
E/A	1,67 [1,1,4-2,2]	1,26 [0,96-1,56]	1,18 [0,78-1,58]	<0,001
septal e', мс	8,6±1,3	10,6±2,0	11,3±1,7	<0,001
lateral e', мс	8,9±0,7	11,4±2,1	11,8±1,4	<0,001
E/septal e'	12,4±2,0	9,9±1,3	9,2±3,3	<0,001
E/lateral e'	12,9±1,7	10,3±1,7	10,0±2,1	<0,001
E/e' среднее	12,6±1,9	10,2±1,8	10,6±2,2	<0,001
NT-проBNP (фмоль/л)	104,3 [47,2-161,4]	72,1 [33,6-110,6]	38,9 [12,8-65,0]	<0,001
NT-проBNP СИ (пг/мл)	882,07 [361,1-1365,0]	609,75 [284,16-935,3]	328,9 [108,3-549,7]	<0,001
про ANP, нмоль/л	5,2±2,0	4,4±1,7	4,2±1,3	0,207
ТИМР-1, нг/мл	1089,9 [769,3-1710,5]	721,3 [410,0-1032,6]	401,3 [32,8-769,8]	<0,001
Цистатин, мг/мл	1,67 [1,27-2,07]	1,20 [0,71-1,71]	1,28 [0,88-1,68]	0,004
Креатинин, мкмоль/л	97,4±26,6	89,3±19,8	93,3±21,4	0,491
рСКФ (СКД-EPICys), мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	58,9±10,8	67,4±17,5	72,0±14,6	0,055
рСКФ (СКД-EPICre), мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	65,2±14,9	69,1±16,3	75,9±20,3	0,220

111,9) ( $p_{mg}=0,140$ ). При оценке показателей тканевой доплерометрии выявлены достоверные различия по показателям septal e' (9,25±2,46 против 11,00±2,24 против 8,58±2,67 мс,  $p_{mg}=0,006$ ) и E/e' среднее (10,63±2,26 против 10,06±1,91 против 14,11±4,03,  $p_{mg}<0,001$ ). Достоверных различий по уровню lateral e' между группами не было обнаружено.

При оценке тяжести ХСН между группами выявлены достоверные различия по уровню NT-проBNP: в первой группе данный показатель составил 380,82 (95% ДИ 137,26-624,38), во второй группе — 477,91 (95% ДИ 165,84-789,97), в третьей группе — 1019,49 (95% ДИ 356,46-1682,52) пг/мл ( $p_{mg}<0,001$ ).

Уровень ТИМР-1 был значительно повышен во всех трех группах и зарегистрирована тенденция его увеличения по мере увеличения среднесуточной ЧСС: 814,0±320,3, 789,6±288,1, 1056,7±420,5 нг/мл, соответственно, ( $p_{mg}=0,065$ ).

Выявлены достоверные различия между группами по уровню цистатина С в крови: в первой группе — 1,68 (95% ДИ 1,12-2,64, во второй группе — 2,33 (95% ДИ 1,72-2,94), в третьей группе — 3,07 (95% ДИ 2,06-4,08)

мг/мл ( $p_{mg}<0,001$ ). Обратный достоверный тренд был получен по СКФ (СКД-EPICys): в первой группе данный показатель составил 53,2±9,3, во второй группе — 62,9±11,6, в третьей группе — 51,7±8,4 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> ( $p_{mg}=0,001$ ). Достоверных различий по уровню сывороточного креатинина и СКФ (СКД-EPICre) выявлено не было ( $p_{mg}=0,799$  и  $p_{mg}=0,051$ , соответственно).

При проведении корреляционного анализа выявлены обратная средней силы взаимосвязь между среднесуточной ЧСС в диапазоне >110 уд./мин и SDNN ( $r=-0,64$ ,  $p=0,040$ ) и в диапазоне <70 уд./мин и SDNN ( $r=0,50$ ,  $p=0,042$ ); прямая средней силы взаимосвязь уровня цистатина С и среднесуточной ЧСС в диапазоне >70 уд./мин ( $r=0,44$ ,  $p=0,022$ ); обратная средней силы взаимосвязь между СКФ по формуле СКД-EPICys и среднесуточной ЧСС в диапазоне >110 уд./мин ( $r=-0,55$ ,  $p=0,030$ ). Корреляционный анализ также показал, что у больных постоянной формой ФП и ХСН ишемической этиологии среднесуточная ЧСС имеет прямые сильной степени зависимости взаимосвязи с E/e' ( $r=0,53$ ,  $p=0,011$ ) и с NT-проBNP ( $r=0,57$ ,  $p=0,002$ ).

Взаимосвязи между среднесуточной ЧСС и уровнем креатинина и СКФ (СКД-EPICre) выявлено не было.

В таблице 2 представлено сравнение структурно-функциональных характеристик сердца и почек у больных постоянной формой ФП и ХСН ишемического генеза, которые были разделены на 3 группы в зависимости от уровня риска, оцененного по SDNN.

При распределении больных по группам в зависимости от уровня SDNN в первой группе данный показатель составил  $42,0 \pm 6,3$ , во второй группе —  $82,3 \pm 26,1$ , в третьей группе —  $160,2 \pm 34,0$  мс ( $p_{\text{mg}} < 0,001$ ). По мере снижения SDNN нарастала достоверно среднесуточная ЧСС:  $114,1 \pm 19,6$ ,  $96,8 \pm 26,5$ ,  $93,3 \pm 16,7$  уд./мин, соответственно, ( $p_{\text{mg}} = 0,011$ ). Также достоверные различия были отмечены между группами по максимальной ЧСС ( $136,8 \pm 28,1$ ,  $117,0 \pm 23,4$ ,  $118,3 \pm 8,8$  уд./мин, соответственно,  $p_{\text{mg}} = 0,015$ ) и по минимальной ЧСС ( $39,3 \pm 6,0$ ,  $46,1 \pm 7,9$ ,  $49,7 \pm 8,8$  уд./мин, соответственно,  $p_{\text{mg}} = 0,001$ ).

Отмечены значительные различия между группами по ИММЛЖ:  $136,6 \pm 10,7$ ,  $124,2 \pm 11,8$ ,  $118,6 \pm 10,3$  г/м<sup>2</sup>, соответственно, ( $p < 0,001$ ).

ФВ ЛЖ была умеренно снижена только в первой группе, в остальных группах преобладала сохраненная систолическая функция, при этом выявлены достоверные различия между группами по данному показателю:  $46,3 \pm 9,0$ ,  $58,4 \pm 11,3$ ,  $59,9 \pm 14,0\%$ , соответственно, ( $p_{\text{mg}} = 0,001$ ). Представительство в группах пациентов со сниженной, умеренно сниженной и сохраненной ФВ ЛЖ не различалось ( $p_{\text{mg}} = 0,166$ ,  $p_{\text{mg}} = 0,760$  и  $p_{\text{mg}} = 0,846$ , соответственно).

Обращает на себя внимание, что группы достоверно отличались по всем показателям, отражающим диастолическую функцию ЛЖ (за исключением IVRT). Так, отмечено значимое различие E/A:  $1,67$  (95% ДИ  $1,14-2,20$ ),  $1,26$  (95% ДИ  $0,96-1,56$ ),  $1,18$  (95% ДИ  $0,78-1,58$ ), соответственно, ( $p_{\text{mg}} < 0,001$ ); septal e':  $8,6 \pm 1,3$ ,  $10,6 \pm 2,0$ ,  $11,3 \pm 1,7$  мс, соответственно, ( $p_{\text{mg}} < 0,001$ ); lateral e':  $8,9 \pm 0,7$ ,  $11,4 \pm 2,1$ ,  $11,8 \pm 1,4$  мс, соответственно, ( $p_{\text{mg}} < 0,001$ ); E/e' среднее  $12,6 \pm 1,9$ ,  $10,2 \pm 1,8$ ,  $10,6 \pm 2,2$ , соответственно, ( $p_{\text{mg}} < 0,001$ ).

Также выявлены достоверные различия между группами по уровню NT-proBNP: в первой группе —  $882,07$  (95% ДИ  $361,1-1365,0$ ) пг/мл, во второй группе —  $609,75$  (95% ДИ  $284,16-935,3$ ) пг/мл, в третьей группе —  $328,9$  (95% ДИ  $108,3-549,7$ ) пг/мл ( $p_{\text{mg}} < 0,001$ ), и TIMP-1: в первой группе —  $1089,9$  (95% ДИ  $769,3-1710,5$ ) нг/мл, во второй группе —  $721,3$  (95% ДИ  $410,0-1032,6$ ) нг/мл, в третьей группе —  $401,3$  (95% ДИ  $32,8-769,8$ ) ( $p_{\text{mg}} < 0,001$ ).

При оценке фильтрационной функции почек выявлено достоверное различие между группами по уровню цистатина С:  $1,67$  (95% ДИ  $0,71-1,71$ ) мг/мл,  $1,20$  (95% ДИ  $0,71-1,71$ ) мг/мл,  $1,28$  (95% ДИ  $0,88-1,68$ ) мг/мл ( $p_{\text{mg}} = 0,004$ ). При этом наблюдалась лишь тенденция снижения СКФ (СКД-EPICys) по мере

снижения SDNN ( $p_{\text{mg}} = 0,055$ ). Также не были обнаружены достоверные различия между группами по уровню сывороточного креатинина и СКФ (СКД-EPICre) ( $p_{\text{mg}} = 0,491$  и  $p_{\text{mg}} = 0,220$ , соответственно).

При проведении корреляционного анализа выявлены обратные высокой степени взаимосвязи SDNN со среднесуточной ЧСС ( $r = -0,59$ ,  $p = 0,001$ ), с NT-proBNP ( $r = -0,65$ ,  $p = 0,002$ ), с ФВ ЛЖ ( $r = -0,50$ ,  $p = 0,019$ ), с соотношением E/e' ( $r = -0,61$ ,  $p < 0,001$ ), с TIMP-1 ( $r = -0,53$ ,  $p = 0,048$ ), средней степени — с ИММЛЖ ( $r = -0,41$ ,  $p = 0,026$ ) и концентрацией цистатина С ( $r = -0,38$ ,  $p = 0,036$ ).

### Обсуждение

Данные о взаимосвязи среднесуточной ЧСС с тяжестью ХСН, как у больных с синусовым ритмом и ФП, так и у больных с нарушением кровообращения известны и подтверждены в работе. Инновационным аспектом работы является аргументация ухудшения фильтрационной функции почек по мере увеличения среднесуточной ЧСС у больных ФП и ХСН. В одном из эпидемиологических исследований было найдено, что возникновение ФП является предиктором не только развития, но и прогрессирования ХБП с развитием терминальной ее стадии [10]. В исследовании был включён 3091 больной ХБП. В течение 5,9 лет наблюдения у 5,6% была зарегистрирована ФП. Современный статистический анализ данных показал, что возникновение ФП было связано с значительно более высокими темпами развития терминальной ХПН (ОР 3,2; 95% ДИ 1,9 до 5,2) независимо от возраста, пола, расы, наличия сахарного диабета и исходной стадии ХБП. Однако данных о влиянии постоянной формы ФП в развитие и прогрессирование ренальной дисфункции в зависимости от среднесуточной ЧСС не найдено.

Наличие взаимосвязи между ЧСС и SDNN, как при синусовом ритме, так и при ФП, подтверждается рядом исследований [11]. Доказано, что у пациентов с постоянной формой ФП определение параметров ВСП имеет не меньшее диагностическое и прогностическое значение, чем у больных, имеющих синусовый ритм в качестве основного [7]. По данным литературы, наиболее ярко взаимосвязь между среднесуточной ЧСС и ВСП проявляется в диапазоне высокой ЧСС ( $> 110$  уд./мин), в нашем исследовании и в диапазоне низкой ЧСС ( $< 70$  уд./мин). Результаты работ о ВСП в низкочастотном диапазоне более противоречивы. В частности, имеется достаточно свидетельств о том, что брадикардия сопровождается уменьшением ВСП [12]. Однако, большинство подобных исследований проводились у пациентов с основным синусным ритмом, где критерием брадикардии являлась ЧСС  $< 50$  уд./мин. При этом для пациентов с постоянной формой ФП рекомендовано поддержание среднесуточной ЧСС в диапазоне от 70 уд./мин,

что в случае синусового ритма не ассоциируется со значительными изменениями ВСП [11].

В некоторых исследованиях подтверждается взаимосвязь ВСП и фазовых функциональных нарушений ЛЖ. У пациентов с ИБС снижение ФВ ЛЖ и ВСП представлены в качестве надежных предикторов внезапной сердечной смерти [13]. В настоящем исследовании при высокой среднесуточной ЧСС отмечено умеренное снижение ФВ ЛЖ в сочетании с выраженным снижением SDNN. В связи с высокой распространенностью ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ и преимущественной ДД ЛЖ, представляют интерес полученные в настоящем исследовании данные о наличии достоверной взаимосвязи низкой ВСП и с нарушениями процессов релаксации ЛЖ [14].

Ранее в исследованиях отмечалось отсутствие взаимосвязи между частотными и временными параметрами ВСП и показателями паттерна экстрацеллюлярного коллагенообразования у больных ИБС и основным синусным ритмом [15]. Результаты настоящего исследования также демонстрируют отсутствие зависимости уровня TIMP-1 от среднесуточной ЧСС, но выявили достоверную обратную взаимосвязь между интенсивностью коллагенообразования и SDNN. Очевидно, у больных с постоянной формой ФП фиброз миокарда приводит к развитию дисфункции автономной вегетативной системы миокарда, способствующей снижению ВСП, что у пациентов с синусным ритмом компенсируется автоматизмом первого водителя ритма.

Результаты исследования PREVEND (Prevention of Renal and Vascular ENd-stage Disease) продемонстрировали наличие взаимосвязи параметров ВСП и функционального состояния почек [16]. Отмечено, что снижение СКФ  $<60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> является самостоятельным фактором снижения ВСП. В настоящем исследовании продемонстрирована нелинейная вза-

имосвязь цистатин С-зависимой СКФ со снижением ее менее 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> с SDNN в высокочастотном и низкочастотном диапазоне. Отмечается, что креатинин и креатинин-зависимая СКФ не взаимосвязаны с параметрами ВСП, что подтверждено исследованиями последних лет, результаты которых аргументируют преимущества цистатина С и СКФ, рассчитанной по формуле СКД-EPiCys в оценке функционального состояния почек у больных в “специальных популяциях”, в числе которых хронические нарушения ритма [17].

### Заключение

У больных с постоянной формой ФП в сочетании с ХСН ишемической этиологии риск внезапной кардиальной смерти, оцененный по SDNN, находится в U-образной зависимости от среднесуточной ЧСС: при снижении ЧСС  $<70$  и увеличении  $>110$  уд./мин риск нарастает. Более выраженное снижение ВСП, отражающее увеличение риска внезапной смерти, наблюдалось в диапазоне среднесуточной ЧСС  $>110$  уд./мин. По мере увеличения среднесуточной ЧСС было продемонстрировано нарастание тяжести ХСН, оцененной по NT-proBNP, сопровождающее прогрессированием ДД ЛЖ и ренальной дисфункции. Низкая ВСП в диапазоне среднесуточной ЧСС  $>110$  уд./мин была ассоциирована не только ухудшением течения ХСН по данным нарастания NT-proBNP со снижением ФВ ЛЖ и прогрессированием ДД ЛЖ, но и неблагоприятной перестройкой сердца, проявляющейся ГЛЖ, и почек, характеризующейся увеличением в крови цистатина С и цистатин С-зависимой СКФ. Одним из возможных механизмов ремоделирования органов-мишеней при снижении ВСП, по данным работы, может являться трансформация коллагенолиза в сторону коллагенообразования в межклеточном матриксе согласно динамике TIMP-1.

### Литература

1. Atrial fibrillation 2016 (Management of). ESC Clinical Practice Guidelines. European Heart Journal 2016; 37: 2893-962.
2. Van Gelder IC, Wyse DG, Chandler ML, et al. Does intensity of rate control influence outcome in atrial fibrillation? An analysis of pooled data from the RACE and AFFIRM studies. Europace 2006; 8 (11): 935-42.
3. Van Gelder IC, Groeneweld HF, Crijns HJ, et al. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2010; 362 (15): 1363-73.
4. Michniewicz E, Mlodawska E, Lopatowska P, et al. Patients with atrial fibrillation and coronary artery disease — Double trouble. Adv Med Sci. 2017; 14: 63 (1): 30-5.
5. Acute and Chronic Heart Failure. ESC Clinical Practice Guidelines. EHJ 2016; 37 (27): 2129-200.
6. Stable Coronary Artery Disease (Management of). Eur Heart J 2013; 34: 2949-3003.
7. Cabiddu R, Trimer R, Monteiro CI, et al. Correlation between autonomous function and left ventricular performance after acute myocardial infarction. Eng Med Biol Soc. 2015; 2015: 3343-6.
8. Clyne N, Hellberg M, Kouidi E, et al. Relationship between declining glomerular filtration rate and measures of cardiac and vascular autonomic neuropathy. Nephrology (Carlton). 2016 Dec; 21 (12): 1047-55.
9. Steinberg JS, Piotrowicz R. 2017 ISHNE-HRS expert consensus statement on ambulatory ECG and external cardiac monitoring/telemetry (A.6.1) Heart Rhythm 2017; 14(7): e55-e96.
10. Bansal N, Xie D, Tao K, et al. Atrial Fibrillation and Risk of ESRD in Adults with CKD. Clin J Am Soc Nephrol. 2016; 11 (7): 1189-96.
11. Shaffer F, Ginsberg JP. An Overview of Heart Rate Variability Metrics and Norms. Front Public Health. 2017; 5: 258.
12. McLachlan CS, Ocsan R, Spence I, et al. Increased total heart rate variability and enhanced cardiac vagal autonomic activity in healthy humans with sinus bradycardia. Bayl Univ Med Cent. 2010 Oct; 23 (4): 368-70.
13. Gimeno-Blanes F, Blanco-Velasco M, et al. Sudden Cardiac Risk Stratification with Electrocardiographic Indices — A Review on Computational Processing, Technology Transfer, and Scientific Evidence. Front Physiol. 2016; 7: 82.
14. Poanta L, Porojan M, Dumitrascu DL. Heart rate variability and diastolic dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus. Acta Diabetol. 2011 Sep; 48 (3): 191-6.
15. Lin YH, Lin C, Lo MT, et al. The relationship between aminoterminal propeptide of type III procollagen and heart rate variability parameters in heart failure patients: a potential serum marker to evaluate cardiac autonomic control and sudden cardiac death. Clin Chem Lab Med. 2010 Dec; 48 (12): 1821-7.
16. Thio CHL, van Roon AM, Lefrandt JD, et al. Heart rate variability and its relation to chronic kidney disease: Results from the PREVEND Study. Psychosom Med. 2018: DOI: 10.1097/PSY.0000000000000556.
17. Hart LA, Anderson GD. Methods of estimating kidney function for drug dosing in special populations. 2018. DOI: 10.1007/s40262-018-0628-7.

## ПЕРЕСТРОЙКА СЕРДЦА И СОСУДОВ У БОЛЬНЫХ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ И ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ, В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ЦИСТАТИН-С ОБУСЛОВЛЕННОЙ СКОРОСТИ КЛУБОЧКОВОЙ ФИЛЬТРАЦИИ

Миронова С. В., Полянская Е. А., Суrowцева М. В.

**Цель.** Изучить структурно-функциональные особенности левых отделов сердца и артерий у больных с постоянной формой фибрилляции предсердий (ФП) в сочетании с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) ишемической этиологии в зависимости от цистатин С-обусловленной скоростью клубочковой фильтрации (СКФ).

**Материал и методы.** 60 пациентов в возрасте от 35 до 60 лет с постоянной формой ФП ишемической этиологии. Всем пациентам были выполнены эхокардиография с верификацией дисфункции: систолическая функция оценивалась по фракции выброса левого желудочка по методу Simpson, для оценки диастолической дисфункции производилось определение скоростных характеристик трансмитрального кровотока и тканевой визуализации движения фиброзного кольца митрального клапана; суточное мониторирование ЭКГ, объемная сфигмоплетизмография периферических артерий, оценка почечной функции с использованием формулы Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) по креатинину и цистатину С, оценка статуса коллагенообразования по уровню тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ 1 типа (TIMP-1) определение N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического гормона (NT-proBNP). В первой части исследования пациенты были разделены на три группы — по уровню СКФ <30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, 30-60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и >60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Во второй — по уровню цистатина С ниже и выше референсного значения.

**Результаты.** У больных постоянной формой ФП и ХСН ишемической этиологии концентрация цистатина С в крови имеет прямые сильной степени зависимости взаимосвязи с NT-proBNP ( $r=0,60$ ;  $p=0,003$ ), индекс массы миокарда левого желудочка ( $r=0,68$ ;  $p=0,005$ ),  $E/e'$  среднее ( $r=0,73$ ;  $p<0,001$ ), время изоволюмического расслабления ( $r=0,53$ ;  $p=0,012$ ), среднесуточной частоты сердечных сокращений ( $r=0,51$ ;  $p=0,016$ ), низкой степени зависимости — с TIMP-1 ( $r=0,26$ ,  $p=0,002$ ), обратные сильной степени зависимости — с SDNN ( $r=-0,59$ ;  $p<0,001$ ). СКФ (CKD-EPIcys) имеет обратные сильной степени зависимости взаимосвязи с septal  $e'$  ( $r=-0,51$   $p=0,041$ ), с R-AI ( $r=-0,74$ ;  $p<0,001$ ), с CAVI1 ( $r=-0,53$ ;  $p=0,008$ ), и прямые средней степени зависимости — с SDNN ( $r=0,42$ ;  $p<0,001$ ).

**Заключение.** Определены концентрация цистатина С в крови и цистатин С-зависимой СКФ у больных постоянной формой ФП и ХСН ишемической

этиологии являются не только ранними маркерами ХБП, но и факторами риска развития и прогрессирования поражения органов-мишеней (сердца, сосудов).

Российский кардиологический журнал 2018, 1 (153): 14–20  
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-1-14-20>

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий, хроническая сердечная недостаточность, скорость клубочковой фильтрации, цистатин С.

ФГБОУ ВО Пермский государственный медицинский университет им. академика Е. А. Вагнера Минздрава России, Пермь, Россия.

Миронова С. В. — ординатор кафедры пропедевтики внутренних болезней № 2, Полянская Е. А.\* — к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней № 2, Суrowцева М. В. — д.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней № 2.

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

BCP — вариабельность сердечного ритма, ДД — диастолическая дисфункция, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФП — фибрилляция предсердий, ХБП — хроническая болезнь почек, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧСС — частота сердечных сокращений, CKD-EPI — Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration formula, IVRT — время изоволюмического расслабления (iso-volumic relaxation time), SDNN — стандартное отклонение интервалов RR (standard deviation of normal to normal intervals RR).

Рукопись получена 30.01.2018  
 Рецензия получена 06.02.2018  
 Принята к публикации 13.02.2018

## REMODELING OF THE HEART AND VESSELS IN ATRIAL FIBRILLATION PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE ACCORDING TO CYSTATIN C-RELATED GLOMERULAR FILTRATION RATE

Mironova S. V., Polyanskaya E. A., Surowtseva M. V.

**Aim.** To investigate on structural and functional specifics of the left cardiac chambers and arteries in patients with permanent atrial fibrillation (AF) comorbid with chronic heart failure (CHF) of ischemic origin, with relation to cystatin C-dependent glomerular filtration rate (GFR).

**Material and methods.** Sixty patients, age 35-60 y.o., with permanent AF of ischemic origin. All patients underwent echocardiography for the dysfunction verification: systolic function was assessed by ejection fraction of the left ventricle by Simpson, diastolic function was assessed via the velocity of transmitral currents and visualization of tissues of the mitral valve; Holter ECG monitoring was done, as volumetric sphygmopletismography of peripheral arteries, assessment of kidney function by Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) by creatinine and cystatin C, evaluation of the status of collagen production by the tissue inhibitor of matrix metalloproteinases type 1 (TIMP-1), measurement of NT-proBNP. In the first part of the study, patients were selected to 3 groups: by GFR <30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, 30-60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> and >60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>. In the second — by cystatin C levels below or higher than the referent.

**Results.** In the permanent AF with ischemic CHF patients, concentration of cystatin C in the blood correlates strongly depending on the NT-proBNP ( $r=0,60$ ;  $p=0,003$ ),

left ventricle myocardial mass index ( $r=0,68$ ;  $p=0,005$ ), mean  $E/e'$  ( $r=0,73$ ;  $p<0,001$ ), isovolumetric relaxation time ( $r=0,53$ ;  $p=0,012$ ), mean daily heart rate ( $r=0,51$ ;  $p=0,016$ ); correlates weakly with TIMP-1 ( $r=0,26$ ,  $p=0,002$ ); correlates negatively strongly with SDNN ( $r=-0,59$ ;  $p<0,001$ ). The GFR (CKD-EPIcys) correlates negatively strongly with the septal  $e'$  ( $r=-0,51$ ;  $p=0,041$ ), with R-AI ( $r=-0,74$ ;  $p<0,001$ ), with CAVI1 ( $r=-0,53$ ;  $p=0,008$ ), and directly moderately with SDNN ( $r=0,42$ ;  $p<0,001$ ).

**Conclusion.** Assessment of cystatin C in the blood and cystatin C-dependent GFR in permanent AF and ischemic CHF are not only the early markers of CKD, but are the risk factors of development and progression of target organs (heart, vessels).

Russ J Cardiol 2018, 1 (153): 14–20  
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-1-14-20>

**Key words:** atrial fibrillation, chronic heart failure, glomerular filtration rate, cystatin C.

E. A. Wagner Perm State Medical University of the Ministry of Health, Perm, Russia.

Частота встречаемости сочетания хронической сердечной недостаточности (ХСН) с фибрилляцией предсердий (ФП) как у амбулаторных больных, так и в стационарных условиях варьирует от 30 до 50%. Доля пациентов, у которых ХСН сочетается с другими коморбидными состояниями, достигает 80% [1]. Значительная часть их приходится на хроническую болезнь почек (ХБП). Среди пациентов с ХСН частота ХБП составляет от 9,2% при врожденных пороках сердца до 71,2% при ишемической этиологии ХСН [2].

Рекомендации Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению ФП содержат указание на увеличение риска развития ФП у больных ХБП в 2,5 раза даже при сохраненной скорости клубочковой фильтрации (СКФ), при умеренном снижении СКФ — почти на 70%, а в терминальных стадиях — до 3,5 раз [3]. По результатам регистра GARFIELD-AF (The Global Anticoagulant Registry in the FIELD-Atrial Fibrillation), в который было включено 28628 пациентов с ФП при наблюдении в течение 2 лет, продемонстрировано, что ХБП оказывает даже более существенное влияние на прогноз больных с ФП, чем застойная ХСН [4].

Следовательно, ХБП вносит значительный вклад в развитие и течение как ФП, так и ХСН. Тесные взаимосвязи в патогенезе, клинике и прогнозе этих состояний помещают такого полиморбидного пациента в фокус внимания кардиолога.

Выбор метода оценки функционального состояния почек у больных с постоянной формой ФП в сочетании с ХСН играет существенную роль. Многочисленные исследования предьявляют недостаточную информативность и высокую частоту ошибки результата у пациентов с ФП в сочетании с ХСН таких рутинных показателей, как креатинин сыворотки крови и СКФ, рассчитанная по креатинин-содержащим формулам [5]. Уровень креатинина в сыворотке крови пациентов, имеющих сердечно-сосудистые заболевания, подвержен влиянию многих дополнительных факторов, таких как крайние значения веса, пожилой и старческий возраст, пол, уровень физической активности, состояние мышечной ткани, что может привести к большим погрешностям в определении СКФ. Цистатин С в крови рекомендован как независимый маркер фильтрационной функции почек и имеет ряд преимуществ. Его концентрация в крови не зависит от роста и веса больного, уровня АД, мышечной массы и других параметров, что является важным аргументом его применения у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями [6]. Имеются данные о том, что цистатин С обладает предикторными свойствами в отношении развития и прогрессирования, как ФП, так и ХСН [7].

Таким образом, изучение течения ХСН, и оценка перестройки сердца и сосудов у больных фибрилля-

цией предсердий в зависимости от цистатина С в крови и СКФ, рассчитанной по концентрации цистатина С, является актуальной задачей кардиологии, направленной на раннее выявление маркеров поражения органов-мишеней у больных ФП и ХСН в зависимости от ренальной дисфункции с целью торможения развития патологических процессов в них и улучшения прогноза в целом.

Цель: изучить структурно-функциональные особенности левых отделов сердца и артерий у больных с постоянной формой ФП в сочетании с ХСН ишемической этиологии в зависимости от цистатин С-обусловленной СКФ.

### Материал и методы

На амбулаторном приеме кардиолога в течение 2 лет среди 251 больного ишемической болезнью сердца (ИБС) была выделена когорта из 188 пациентов с ХСН II-III функционального класса (ФК), среди которых у 60 обследуемых была зафиксирована постоянная форма ФП. В исследование включались пациенты, соответствующие следующим критериям: возраст 30-65 лет; наличие подтвержденной ИБС по клиническим критериям стенокардии, данным анамнеза и амбулаторных карт и/или нагрузочным тестам и суточному мониторингованию электрокардиограммы (ЭКГ); ХСН II-III ФК с верификацией дисфункции ЛЖ по данным эхокардиографического исследования (ЭхоКГ) и/или концентрации N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического гормона (NT-proBNP); наличие постоянной формы ФП; получение информированного согласия пациента на участие в исследовании. Критериями исключения из исследования явились: острый коронарный синдром в течение 3 мес. до начала исследования; острая или декомпенсированная ХСН в течение 3 мес. до начала исследования; ХСН неишемической этиологии; пароксизмальная или персистирующая формы ФП; клинические состояния, способные негативно повлиять на достоверность показателей и препятствующие интерпретации полученных данных (терминальная органная недостаточность, острые воспалительные заболевания, новообразования, выраженный когнитивный дефицит).

Состояние почек оценивали по уровню сывороточного креатинина, СКФ, рассчитанной по формуле CKD-EPIcre (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Creatinine-based), уровню цистатина С сыворотки крови, СКФ, рассчитанной по формуле CKD-EPIcys (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Cystatin-Based) [6]. Уровень цистатина С определялся методом иммуноферментного анализа с применением реактива "BioVendor" (Чехия). В качестве нормальных референсных значений цистатина С считали  $1,043 \pm 0,108$  мг/мл.

Всем пациентам было выполнено трехканальное мониторирование ЭКГ с помощью прибора MediTech Kft. (Венгрия) в течение  $22,7 \pm 1,4$  часа. В качестве параметров variability сердечного ритма (BCP) были приняты среднесуточная частота сердечных сокращений (ЧСС), максимальная и минимальная ЧСС в течение исследования, а также стандартное квадратичное отклонение по интервалам NN (SDNN).

Оценка структурно-функционального состояния левого желудочка (ЛЖ) проводилась с помощью аппарата VIVID 7 (GE Healthcare, США). В качестве показателя систолической функции определялась фракция выброса ЛЖ (ФВ ЛЖ) по методу Simpson. Нормальной систолическую функцию ЛЖ считали при ФВ ЛЖ  $>50\%$ . Оценка диастолической функции ЛЖ проводилась на основании определения скоростных характеристик трансмитрального кровотока и тканевой визуализации движения фиброзного кольца митрального клапана.

С целью оценки параметров перестройки артериальной стенки всем пациентам была проведена объемная сфигмоплетизмография на приборе VaSera VS-1000 (Fucuda Denshi, Япония). Оценивались следующие показатели: скорость пульсовой волны (СПВ) в плече-лодыжечной сегменте справа и слева (R-PWV, L-PWV); сердечно-лодыжечно-сосудистый индекс (CAVI1); СПВ аорты (PWVa), СПВ сонной артерии (C-PWV); индекс усиления систолического АД (R-AI — показатель плечевой плетизмограммы), лодыжечно-плечевой индекс справа и слева (R-ABI и L-ABI).

Уровень NT-proBNP определяли в сыворотке крови с использованием реактивов “Biomedica Group” (Австрия) методом иммуноферментного анализа на анализаторе Immulite 1000 (DPC, США). Средними и референсными нормальными значениями NT-proBNP с использованием указанных реактивов считали соответственно 6,12 (4,45–8,25) фмоль/л. Для перевода значений NT-proBNP из фмоль/л в пг/мл (СИ) использовался конвертер клинических параметров <http://unitslab.com/ru/node/163>.

Для оценки состояния коллагенового матрикса сердца и артерий определялся уровень тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ I типа (TIMP-1) методом иммуноферментного анализа с помощью наборов фирмы “Bio Source EUROPE S.A.” (Бельгия) на анализаторе Stat Fax 303 Plus (Awareness Technology, США). Критериями субклинического поражения сердца и артерий считали TIMP-1 более 138 нг/мл.

Оценка ремоделирования левых отделов сердца и почек проводилась как в зависимости от концентрации цистатина С в сыворотке крови, так и СКФ по формуле СКД-EPiCys.

Статистическая обработка данных производилась с помощью пакета программ STATISTICA 12.0. Для количественных признаков были рассчитаны среднее арифметическое значение (M) и среднеквадратичное отклонение среднего ( $M \pm SD$ ) или 95% ДИ. Для качественных признаков были рассчитаны абсолютная частота проявления признака (количество обследованных), частота проявления признака в процентах (%). Для статистического анализа данных при нормальном распределении использовали параметрические методы: для количественных показателей — критерий Стьюдента, для качественных показателей — критерий  $\chi^2$ . При сравнении показателей двух групп при ненормальном распределении статистическая обработка была проведена с использованием непараметрических критериев: для количественных показателей — критерий Манна-Уитни; для качественных показателей — критерий  $\chi^2$  и точный критерий Фишера. Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы, свидетельствующей об отсутствии значимых различий, принимали равным  $p < 0,05$ . При многогрупповом сравнении количественных показателей и нормальном распределении применялся критерий Стьюдента с поправкой Бонферрони, при ненормальном распределении — использовался критерий Крускала-Уоллиса. При сравнении качественных показателей применялся критерий  $\chi^2$ . В качестве уровня достоверности нулевой гипотезы при сравнении трех независимых групп данных была принята  $p < 0,017$ . Исследование взаимосвязи между признаками проводили на основе ранговых коэффициентов корреляции Спирмена. За критический уровень достоверности нулевых гипотез при исследовании взаимосвязи был принят уровень  $p < 0,05$ .

### Результаты

В таблице 1 представлены данные больных с постоянной формой ФП и ХСН ишемической этиологии, которые были разделены на 2 группы в зависимости от уровня цистатина С в крови: с нормальной концентрацией  $<1,043$  мг/мл в крови и увеличением его уровня выше нормальных значений  $>1,043$  мг/мл.

Структурно-функциональные характеристики левых отделов сердца и артерий, variability ритма сердца у пациентов с постоянной формой ФП в сочетании с ХСН ишемической этиологии в зависимости от концентрации цистатина С в крови ( $n=60$ ).

Пациенты между группами достоверно не отличались по полу, возрасту, факторам сердечно-сосудистого риска, риску инсульта по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc и риску кровотечений по шкале HAS-BLED, коморбидной патологии (за исключением ХБП), тяжести стенокардии, структуре терапии.

Таблица 1

**Структурно-функциональные характеристики левых отделов сердца и артерий, вариабельности ритма сердца у пациентов с постоянной формой ФП в сочетании с ХСН ишемической этиологии в зависимости от концентрации цистатина С в крови (n=60)**

	Группа 1 (n=19, цистатин С <1,043 мг/мл)	Группа 2 (n=41, цистатин С >1,043 мг/мл)	p
Цистатин С крови, мг/мл	0,71 [0,62-0,80]	1,93 [1,72-2,16]	<0,001
Креатинин крови, мкмоль/л	92,8±18,8	92,2±16,7	0,901
pСКФ (СКД-EPICys), мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	71,8±17,4	56,3±16,3	0,001
pСКФ (СКД-EPICre), мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	68,4±15,6	71,9±15,1	0,412
NT-про BNP, фмоль/л	53,4 [19,97-86,88]	67,6 [43,25-91,97]	0,068
NT-про BNP (СИ), пг/мл	451,6 [168,88-734,74]	611,69 [365,76-777,79]	0,038
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	137,6 [118,6-156,6]	148,3 [131,67-165,0]	0,031
E/A	1,59 [1,15-2,03]	1,31 [0,90-1,72]	0,019
IVRT, мс	101,4 [82,2-120,6]	80,2 [69,7-90,7]	<0,001
septal e', мс	11,3±1,6	9,48±0,9	<0,001
lateral e', мс	12,0±1,9	10,4±1,1	<0,001
E/e' среднее	10,6±1,8	13,1±2,6	<0,001
ФВ ЛЖ, %	58,2±9,6	53,3±10,6	0,092
ТИМР-1, нг/мл	592,3 [211,9-972,7]	918,2 [553,8-1282,6]	0,002
C-PWW, м/с	5,15 [2,88-7,42]	4,65 [2,98-6,33]	0,337
R-AI	1,00 [0,95-1,06]	1,09 [0,99-1,19]	<0,001
R-PWW, м/с	13,9±2,7	13,6±2,8	0,698
L-PWW, м/с	13,8±3,3	13,9±2,8	0,904
CAVI1	7,2±1,04	6,8±1,1	0,188
Среднесуточная ЧСС, уд./мин	76,4±19,3	94,6±27,1	0,011
ЧСС max, уд./мин	110,8±22,1	149,7±14,5	<0,001
ЧСС min, уд./мин	59,6±8,8	70,2±10,7	<0,001
SDNN, мс	115,7±33,1	72,4±26,8	<0,001
SDNN<50 мс, n (%)	3 (15,79)	14 (34,15)	0,409
SDNN 50-100 мс, n (%)	12 (63,16)	17 (41,46)	0,507
SDNN >100 мс, n (%)	4 (21,05)	10 (24,39)	0,924

Уровень цистатина С в первой группе составил 0,71 (95% ДИ 0,62-0,80) мг/мл, во второй группе — 1,93 (95% ДИ 1,72-2,16) мг/мл ( $p_{\text{mg}} < 0,001$ ). При этом, не отмечено различий между группами по концентрации сывороточного креатинина: 92,8±18,8 и 92,2±16,7 мкмоль/л ( $p=0,901$ ). СКД-EPICys различалась достоверно между группами: 71,8±17,4 против 56,3±16,3 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> ( $p < 0,001$ ), при этом по СКД-EPICre достоверных различий между группами не было найдено: 68,4±15,6 против 71,9±15,1 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, ( $p=0,412$ ).

Концентрация NT-проBNP в крови достоверно отличалась между группами: 451,6 (95% ДИ 168,88-734,74) и 611,69 (95% ДИ 365,76-777,79) пг/мл, соответственно, ( $p=0,038$ ).

Обращает на себя внимание, что все параметры диастолической дисфункции (ДД) ЛЖ значимо различались между группами. Так septal e' в первой группе было равно 11,3±1,6 мс, во второй группе — 9,48±0,9 мс ( $p < 0,001$ ); lateral e', соответственно, 12,0±1,9 и 10,4±1,1 мс ( $p < 0,001$ ); E/e' среднее

— 10,6±1,8 и 13,1±2,6 ( $p < 0,001$ ), соотношение E/A — 1,59 (95% ДИ 1,15-2,03) и 1,31 (95% ДИ 0,90-1,72) ( $p=0,019$ ), IVRT — 101,4 (95% ДИ 82,2-120,6) и 80,2 (95% ДИ 69,7-90,7) мс ( $p < 0,001$ ). Также индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) был достоверно выше во второй группе по сравнению с первой ( $p=0,031$ ).

ФВ ЛЖ в первой группе составила 58,2±9,6%, во второй — 53,3±10,6% без достоверных различий между группами с сохранением тенденции ее снижения по мере увеличения цистатина С ( $p=0,092$ ).

Показатель паттерна коллагенообразования ТИМР-1 различался достоверно между группами: 592,3 (95% ДИ 211,9-972,7) и 918,2 (553,8-1282,6) нг/мл ( $p=0,002$ ).

Оценка ВСР выявила достоверно более высокую среднесуточную ЧСС у пациентов с увеличением цистатина С в крови по сравнению с первой группой: 76,4±19,3 против 94,6±27,1 уд./мин ( $p=0,011$ ); а также более высокую максимальную ЧСС в течение суток: 110,8±22,1 против 149,7±14,5 уд./мин ( $p < 0,001$ ). Показатель SDNN также достоверно различался

Таблица 2

Показатели, отражающие особенности структурно-функциональной перестройки левого желудочка и артериальной стенки, варибельности ритма сердца, у пациентов с постоянной формой ФП в сочетании с ХСН ишемической этиологии в зависимости от уровня СКФ (СКД-ЕПсус)

СКФ	Группа 1 (n=3, СКД-ЕПсус <30 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> )	Группа 2 (n=28, СКД-ЕПсус 30-59 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> )	Группа 3 (n=29, СКД-ЕПсус ≥60 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> )	p <sub>mg</sub>
рСКФ (СКД-ЕПсус), мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	29,5±3,3	46,1±7,8	89,4±33,7	<0,001
рСКФ (СКД-ЕПсус <sub>cre</sub> ), мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	36,9±5,6	61,4±16,3	70,9±14,7	<0,001
Креатинин, мкмоль/л	100,2±21,0	90,3±18,4	93,7±16,7	0,570
Цистатин С, мг/мл	3,39 [2,39-4,39]	2,24 [2,08-2,39]	0,99 [0,85-1,14]	<0,001
Е/А	1,82 [1,64-2,00]	1,43 [1,34-1,52]	1,22 [1,06-1,38]	<0,001
IVRT, мс	81,2 [70,6-91,8]	83,0 [71,9-94,1]	88,9 [72,8-104,9]	0,233
septal e', мс	8,4±1,3	11,3±2,1	11,8±1,7	0,016
lateral e', мс	8,9±1,7	11,4±2,2	10,8±0,9	0,041
Е/е' среднее	13,6±2,4	10,8±1,7	10,6±2,1	0,045
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	136,86±28,6	143,8±37,3	151,3±36,8	0,660
ФВ ЛЖ, %	46,4±10,7	55,1±10,2	56,7±10,5	0,262
ФВ ЛЖ <40%, n (%)	2 (66,7)	1 (3,6)	0 (0,0)	<0,001
ФВ ЛЖ 40-49%, n (%)	1 (33,3)	10 (35,7)	9 (31,0)	0,966
ФВ ЛЖ ≥50%, n (%)	0 (0,0)	17 (60,7)	20 (69,0)	0,360
С-PWV, м/с	2,7 [2,10-3,30]	4,9 [3,01-6,8]	4,8 [2,92-6,72]	0,064
R-ABI	0,95 [0,55-1,35]	1,05 [0,98-1,13]	1,04 [0,95-1,12]	0,945
L-ABI	0,97 [0,46-1,48]	1,01 [0,95-1,07]	1,0 [0,94-1,1]	0,640
R-PWV, м/с	14,5±3,0	13,8±2,97	13,5±2,7	0,613
L-PWV, м/с	14,1±3,1	14,0±3,8	13,7±3,2	0,942
CAVI1	8,3±0,9	6,90±1,2	6,89±1,0	0,011
R-AI	1,57 [1,48-1,66]	1,07 [0,97-1,17]	1,05 [0,97-1,14]	<0,001
SDNN	52,3±10,1	106,8±24,3	124,4±37,1	<0,001
SDNN <50 мс, n (%)	2 (66,67)	10 (35,71)	5 (17,24)	0,301
SDNN 50-100 мс, n (%)	0 (0)	13 (46,43)	16 (55,17)	0,439
SDNN >100 мс, n (%)	1 (33,33)	5 (17,86)	8 (27,59)	0,749
Среднесуточная ЧСС, уд./мин	118,4±32,1	93,7±16,9	88,7±22,0	0,057
ЧСС max, уд./мин в сутки	173,3±30,4	158,8±22,6	151,3±19,7	0,160
ЧСС min, уд./мин в сутки	49,2±16,3	38,5±9,9	36,7±11,1	0,166
NT-pro BNP, фмоль/л	73,9 [55,00-92,8]	67,3 [41,28-93,33]	59,7 [30,62-88,82]	0,473
NT-pro BNP (СИ) пг/мл	624,97 [465,13-784,80]	569,12 [349,11-789,29]	504,88 [258,95-751,15]	0,473
TIMP-1	520,8 [202,2-839,4]	667,4 [338,10-996,7]	624,6 [290,7-958,5]	0,726

между группами: 115,7±33,1 против 72,4±26,8 мс (p<0,001). Группы не отличались по частоте встречаемости различных категорий риска SDNN.

Корреляционный анализ показал, что у больных постоянной формой ФП и ХСН ишемической этиологии концентрация цистатина С в крови имеет прямые сильной степени зависимости взаимосвязи с NT-proBNP (r=0,60; p=0,003), ИММЛЖ (r=0,68; p=0,005), Е/е' среднее (r=0,73; p<0,001), IVRT (r=0,53; p=0,012), среднесуточной ЧСС (r=0,51; p=0,016), низкой степени зависимости — с TIMP-1 (r=0,26, p=0,002), обратные сильной степени зависимости — с SDNN (r=-0,59; p<0,001).

В зависимости от уровня СКФ (СКД-ЕПсус) больные были разделены на три группы: в первую

группу вошли больные с СКФ (СКД-ЕПсус) <30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, во вторую — от 30 до 59 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, в третью — ≥60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Во всех группах пациенты были сопоставимы по возрасту, полу, факторам сердечно-сосудистого риска, риску инсульта по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc и риску кровотечений по шкале HAS-BLED, коморбидной патологии (за исключением ХБП), тяжести стенокардии, структуре терапии.

Показатели структурно-функциональных особенностей ЛЖ, параметров ВСР и перестройки артериальной стенки по группам обследуемых приведены в таблице 2.

Показатели, отражающие особенности структурно-функциональной перестройки левого желу-

дочка и артериальной стенки, вариабельности ритма сердца, у пациентов с постоянной формой ФП в сочетании с ХСН ишемической этиологии в зависимости от уровня СКФ (СКД-ЕПсус).

Группы достоверно отличались не только по СКФ (СКД-ЕПсус), но и по СКФ (СКД-ЕПсус):  $36,9 \pm 5,6$  в первой группе против  $61,4 \pm 16,3$  во второй группе против  $70,9 \pm 14,7$  мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$  в третьей группе ( $p_{\text{mg}} < 0,001$ ). При этом уровень креатинина в группах различался недостоверно ( $p = 0,570$ ).

При снижении СКФ (СКД-ЕПсус) менее  $30 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$  отмечено увеличение частоты встречаемости сниженной ФВ ЛЖ менее 40% ( $p < 0,001$ ). Такой зависимости между СКФ (СКД-ЕПсус) в диапазоне от  $30 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$  и выше и ФВ ЛЖ не было выявлено ( $r = 0,28$ ,  $p = 0,278$ ).

При оценке параметров ДД ЛЖ выявлены значительные различия между группами по соотношению Е/А:  $1,82$  (95% ДИ  $1,64-2,00$ ) против  $1,43$  (95% ДИ  $1,34-1,52$ ) против  $1,22$  (95% ДИ  $1,06-1,38$ ) мг/мл ( $p_{\text{mg}} < 0,001$ ); по показателю septal e':  $8,4 \pm 1,3$  против  $11,3 \pm 2,1$  против  $11,8 \pm 1,7$  мс ( $p_{\text{mg}} = 0,016$ ). Также выявлена тенденция к различию параметров lateral e':  $8,9 \pm 1,7$  vs  $11,4 \pm 2,2$  vs  $10,8 \pm 0,9$  мс,  $p = 0,041$ ; и E/e' среднее:  $13,6 \pm 2,4$  vs  $10,8 \pm 1,7$  vs  $10,6 \pm 2,1$  между группами ( $p_{\text{mg}} = 0,045$ ).

Оценка ВСР в группах продемонстрировала наличие достоверных различий по SDNN:  $52,3 \pm 10,1$  против  $106,8 \pm 24,3$  против  $124,4 \pm 37,1$  мс, ( $p_{\text{mg}} < 0,001$ ). При этом не было выявлено достоверных различий между группами по частоте встречаемости SDNN различных групп риска. Кроме этого, выявлена тенденция увеличения среднесуточной ЧСС по мере снижения СКФ (СКД-ЕПсус):  $118,4 \pm 32,1$  против  $93,7 \pm 16,9$  против  $88,7 \pm 20,2$  уд./мин ( $p = 0,057$ ).

Достоверных различий между группами по концентрации NT-proBNP и TIMP-1 в крови не было найдено.

Среди показателей, отражающих ремоделирование артериальной стенки, достоверные различия были выявлены только в отношении R-AI:  $1,57$  (95% ДИ  $1,48-1,66$ ) против  $1,07$  (95% ДИ  $0,97-1,17$ ) против  $1,05$  (95% ДИ  $0,97-1,14$ ) ( $p_{\text{mg}} < 0,001$ ) и CAVI:  $8,3 \pm 0,9$  против  $6,9 \pm 1,2$  против  $6,89 \pm 1,0$  ( $p = 0,011$ ). Не было выявлено достоверных различий между группами по таким показателям, как C-PWV ( $p = 0,064$ ), R-ABI ( $p = 0,945$ ), L-ABI ( $p = 0,640$ ), R-PWV ( $p = 0,613$ ), L-PWV ( $p = 0,942$ ).

Корреляционный анализ показал, что у больных постоянной формой ФП и ХСН ишемической этиологии СКФ (СКД-ЕПсус) имеет обратные сильной степени зависимости взаимосвязи с septal e' ( $r = -0,51$ ,  $p = 0,041$ ), с R-AI ( $r = -0,74$ ;  $p < 0,001$ ), с CAVI ( $r = -0,53$ ;  $p = 0,008$ ), и прямые средней степени зависимости — с SDNN ( $r = 0,42$ ;  $p < 0,001$ ).

## Обсуждение

Внедрение в исследовательскую практику определения цистатина С как в крови, так и в моче, способствует изучению его роли в патогенезе многих сердечно-сосудистых состояний как во внутри-, так и во внеренальном секторе. Доказана и не вызывает сомнений ценность цистатина С в крови, как независимого маркера нарушения фильтрационной способности почек, в моче — как критерия повреждения канальцев [6]. Есть данные о том, что увеличение цистатина С отражает трансформацию экстрацеллюлярного коллагенового матрикса почках, миокарде, центральных и периферических артериях, что представлено и в нашем исследовании [8]. Доказано, что уровень цистатина С возрастает при оксидантном стрессе в ответ на ишемизацию миокарда, при этом, в ткани миокарда повышенный его уровень коррелирует с ингибированием активности катепсина В и накоплением коллагена I/III типов. Ряд авторов считают, что цистатин С является не столько “свидетелем” неблагоприятного коллагенообразования, но и активным участником процесса ремоделирования экстрацеллюлярного матрикса миокарда [9]. Имеются данные о том, что цистатин С ассоциирован с ДД ЛЖ и повреждением коллагенового матрикса сердца и артерий независимо от цистатин С-зависимой СКФ [10]. В настоящем исследовании получены данные, подтверждающие гипотезу о внеренальном участии цистатина С, а не цистатин С-зависимой СКФ в формировании фиброза. Так, концентрация TIMP-1 в крови достоверно различались в зависимости от уровня цистатина С. Помимо этого, с помощью корреляционного анализа выявлена прямая сильная взаимосвязь между уровнем цистатина С и TIMP-1. При этом не выявлены различия в активности коллагенолиза в зависимости от СКФ (СКД-ЕПсус). Завершенные исследования последнего времени демонстрируют ярко выраженную взаимосвязь между снижением функции почек и ВСР [11]. Так, данные исследования PREVEND (Prevention of RENal and Vascular ENd-stage Disease) продемонстрировали наличие достоверной обратной взаимосвязи SDNN и СКФ в диапазоне  $< 60 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$  при отсутствии таковой в общей популяции включенных пациентов. По результатам исследования сделан вывод, что ХБП является самостоятельным и значимым фактором риска низкой ВСР [12]. В настоящем исследовании выявлена обратная взаимосвязь СКФ (СКД-ЕПсус) и среднесуточной ЧСС в диапазоне  $> 110$  в 1 минуту, а также обратная взаимосвязь между уровнем цистатина С и SDNN. Также в настоящем исследовании рутинные показатели фильтрационной способности почек, такие как сывороточный креатинин и СКФ (СКД-ЕПсус), не продемонстрировали ассоциативной взаимосвязи с ВСР, среднесуточной ЧСС, как цистатин С и СКФ (СКД-ЕПсус).

Результаты некоторых исследований демонстрируют среди больных ХБП в сочетании с недостаточностью кровообращения примерно равную распространенность как ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ, так и ХСН со сниженной ФВ ЛЖ [3]. В настоящем исследовании было показано, что у больных с ХБП регистрируется преимущественно сохраненная или умеренно сниженная ФВ ЛЖ, которая не зависит от уровня СКФ (СКД-EPICys) и концентрации цистатина С.

Результаты настоящего исследования подтверждают наличие взаимосвязи между уровнем цистатина С и наличием ДД ЛЖ, определенной по основным параметрам тканевого доплерографического исследования (septal e', lateral e', среднее e', соотношение E/e') и трансмитрального кровотока. Корреляция СКФ (СКД-EPICys) была найдена только с septal e', а СКФ (СКД-EPICys) вообще не имела взаимосвязи с показателями ДД ЛЖ. Предполагается, что участие цистатина С в процессе коллагенообразования в миокарде определяет его важную роль в процессе формирования ДД ЛЖ у пациентов с ХСН ишемической этиологии [10]. Показано, что у пациентов с ФВ ЛЖ >40% цистатин С строго коррелирует с такими показателями ДД ЛЖ, как laterale и septale e', соотношение E/e' независимо от СКФ по креатинин- и цистатин С-зависимым формулам [13].

Известно, что ХБП вносит существенный вклад в ремоделирование артериальной стенки; а связанное с возрастом повышение жесткости артериальной стенки еще усугубляется токсическим, протромботическим и провоспалительным воздействием уремии [14]. Обращает на себя внимание, что при исследовании перестройки артериальной стенки только два параметра — индекс аугментации (R-AI)

и САVI1, взаимосвязаны с уровнем цистатина С и/или СКФ (СКД-EPICys). Имеются данные о том, что ХБП 2-5 стадий оказывает прямое негативное влияние на индекс аугментации и САVI1, отражающие центральное давление в аорте и истинную жесткость артериальной стенки [15].

### Заключение

На фоне отсутствия отличий сывороточного креатинина и креатинин-зависимой СКФ у больных постоянной формой ФП и стабильной ХСН ишемической этиологии в зависимости от тяжести ренальной дисфункции увеличение цистатина С выше нормальных значений и снижение цистатин С-зависимой СКФ ассоциируются с неблагоприятной структурно-функциональной перестройкой левых отделов ЛЖ и артериальной стенки, сопровождающейся высокой вариабельностью ритма сердца. Нарастание концентрации цистатина С больше взаимосвязано с патологическим ремоделированием сердца, характеризующимся прогрессированием ДД ЛЖ и увеличением ИММЛЖ за счет нарушения процессов коллагенолиза в миокарде в сторону коллагенообразования на фоне высокой вариабельности ритма сердца. Динамика снижения цистатин С-зависимой СКФ коррелирует не только с перестройкой левых отделов сердца, но и артериальной стенки.

Следовательно, определение концентрации цистатина С в крови и цистатин С-зависимой СКФ у больных постоянной формой ФП и ХСН ишемической этиологии являются не только ранними маркерами ХБП, но и факторами риска развития и прогрессирования поражения органов-мишеней (сердца, сосудов).

### Литература

- Moe G. Heart failure with multiple comorbidities. *Curr Opin Cardiol.* 2016; 31 (2): 209-16.
- Brankovic M, Akkerhuis KM, van Boven N, et al. Patient-specific evolution of renal function in chronic heart failure patients dynamically predicts clinical outcome in the Bio-SHIFT study. *Kidney Int.* 2017; DOI: 10.1016/j.kint.2017.09.013.
- Atrial fibrillation 2016 (Management of). ESC Clinical Practice Guidelines. *European Heart Journal* 2016; 37: 2893-962.
- Bassand JP, Accetta G, Al Mahmeed W, et al. Risk factors for death, stroke, and bleeding in 28,628 patients from the GARFIELD-AF registry: Rationale for comprehensive management of atrial fibrillation. *PLoS One.* 2018 Jan; 25; 13 (1): e0191592. DOI: 10.1371/journal.pone.0191592.
- Bevc S, Hojs R, Ekart R, et al. Simple cystatin C formula compared to sophisticated CKD-EPI formulas for estimation of glomerular filtration rate in the elderly. *Ther Apher Dial.* 2011; 15 (3): 261-8.
- Hart LA, Anderson GD. Methods of estimating kidney function for drug dosing in special populations. 2018. DOI: 10.1007/s40262-018-0628-7.
- Wang W, Yuan R, Korantzopoulos P, et al. Cystatin C and risk of atrial fibrillation in elderly hypertensive patients without chronic kidney disease. *Int J Cardiol.* 2016; 212: 262-4.
- McMurray MD, Trivax JE, McCullough PA. Serum cystatin C, renal filtration function, and left ventricular remodeling. *Circ Heart Fail.* 2009; 2 (2): 86-9.
- Lifang X, Terrand J, et al. Cystatin C increases in cardiac injury: a role of extracellular matrix protein modulation. *Cardiovasc Res.* 2010; 87 (4): 628-35.
- Huerta A, Lopez B, Ravassa S, et al. Association of cystatin C with heart failure with preserved ejection fraction in elderly hypertensive patients: potential role of altered collagen metabolism. *J Hypertens.* 2016; 34 (1): 130-8.
- Clyne N, Hellberg M, Koudi E, et al. Relationship between declining glomerular filtration rate and measures of cardiac and vascular autonomic neuropathy. *Nephrology (Carlton).* 2016; 21 (12): 1047-55.
- Thio CHL, van Roon AM, Lefrandt JD, et al. Heart rate variability and its relation to chronic kidney disease: Results from the PREVEND Study. *Psychosom Med.* 2018; DOI: 10.1097/PSY.0000000000000556.
- Sakuragi S, Ichikawa K, Yamada M, et al. Serum cystatin C level is associated with left atrial enlargement, left ventricular hypertrophy and impaired left ventricular relaxation in patients with stage 2 or 3 chronic kidney disease. *Int J Cardiol.* 2015; 190: 287-92.
- Kobalava JD, Kotovskaya YuV, Villevalde SV, et al. Arterial stiffness and chronic kidney disease: causes and consequences. *Ration Pharmacother Cardiol* 2014; 10 (1): 83-91. (In Russ.) Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Виллевалде С.В. и др. Артериальная жесткость и хроническая болезнь почек: причины и последствия. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2014; 10 (1): 83-91. DOI: 10.20996/1819-6446-2014-10-1-83-91
- Mastanvalli B, Kumar KP, Madhav D, et al. Evaluation of arterial stiffness in nondiabetic chronic kidney disease patients.

## ХАРАКТЕРИСТИКА ТЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ И СОСТОЯНИЯ ОРГАНОВ-МИШЕНЕЙ У БОЛЬНЫХ КАРДИОРЕНАЛЬНЫМ СИНДРОМОМ

Колегова И. И., Чернявина А. И., Козиолова Н. А.

**Цель.** Определить особенности формирования хронической сердечной недостаточности (ХСН) и структурно-функциональной перестройки органов-мишеней у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) в сочетании с хронической болезнью почек (ХБП).

**Материал и методы.** В соответствии с критериями включения и исключения было обследовано 162 пациента ИБС и ХСН II-III функционального класса (ФК), которые были разделены на 2 равные группы: 1-я группа — больные с ХБП, 2-я группа — без ренальной дисфункции. В сравнительном плане в каждой группе были оценены показатели, отражающие особенности формирования ХСН, структурно-функциональное состояние левых отделов сердца, артерий и почек.

**Результаты.** Наличие ХБП было взаимосвязано у больных ИБС и ХСН с развитием более выраженных нарушений диастолической функции левого желудочка ( $p < 0,001$  по соотношению  $E/e'$  и среднему  $e'$ ) и увеличением ИММЛЖ ( $p = 0,0043$ ) и при сохраненной ФВ ЛЖ ( $p < 0,001$ ), сопровождающейся более высоким уровнем N-терминального фрагмента натрийуретического пептида ( $p = 0,018$ ). Более значимые нарушения фильтрационной функции почек ( $p < 0,001$  по всем показателям) без прогрессирования канальцевых нарушений ( $p = 0,078$ ), более выраженная истинная жесткость артерий ( $p < 0,001$  по индексу CAVI1 и индексу аугментации) при увеличении TIMP-1 ( $p = 0,002$ ) регистрировались у больных ИБС и ХСН в сочетании с ХБП.

**Заключение.** При наличии ХБП формируется более тяжелая ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ и диастолическими нарушениями. Перестройка органов-мишеней у больных ИБС и ХСН при ХБП характеризовалась определенными закономерностями изменений структурно-функционального состояния сердца, артериального русла и почек, одним из механизмов которых явилось нарушение равновесия процессов коллагенолиза в сторону риска фиброза.

Российский кардиологический журнал 2018, 1 (153): 21–26  
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-1-21-26>

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность, хроническая болезнь почек.

ФГБОУ ВО Пермский государственный медицинский университет им. академика Е. А. Вагнера Минздрава России, Пермь, Россия.

## CHARACTERISTICS OF THE CHRONIC HEART FAILURE COURSE AND TARGET ORGAN CONDITION IN CARDIORENAL SYNDROME

Kolegova I. I., Chernyavina A. I., Koziołova N. A.

**Aim.** To investigate on the specifics of chronic heart failure (CHF) course and functional remodeling of target organs in coronary heart disease (CHD) patients with chronic renal disease (CRD).

**Material and methods.** According to the criteria, 162 patients included, with CHD and CHF II-III functional class (FC), selected to 2 equal groups: group 1 — CRD patients, group 2 — with no renal dysfunction. For comparison, the parameters were evaluated that represent the specifics of CHF pathogenesis, structural and functional condition of the left heart chambers, of arteries and kidneys.

**Results.** The presence of CRD was related to more serious diastolic dysfunction in CHD with CHF patients ( $p < 0,001$  for  $E/e'$  and mean  $e'$ ) and increase of the left ventricle myocardial mass index ( $p = 0,0043$ ) and preserved ejection fraction of the left ventricle ( $p < 0,001$ ), followed by higher level of N-terminal natriuretic peptide ( $p = 0,018$ ). More significant filtration disorders of kidneys ( $p < 0,001$  for all values) with no progression of tubular disorders ( $p = 0,078$ ), more prominent arterial stiffness

Колегова И. И. — аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней № 2, Чернявина А. И. — к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней № 2, Козиолова Н. А. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней № 2.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):  
[nakoziołova@mail.ru](mailto:nakoziołova@mail.ru)

АД — артериальное давление, АГ — артериальная гипертония, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ДД ЛЖ — диастолическая дисфункция левого желудочка, ИБС — ишемическая болезнь сердца, КДО ЛЖ — конечный диастолический объем левого желудочка, КСО ЛЖ — конечный систолический объем левого желудочка, ЛП — левое предсердие, ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка, ППТ — площадь поверхности тела, СД — сахарный диабет, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СПВ — скорость пульсовой волны, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФК — функциональный класс, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ХБП — хроническая болезнь почек, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭхоКГ — эхокардиография, С-АI — показатель сфигмограммы на сонной артерии, CAVI1 — сердечно-лодыжечно-сосудистый индекс, С-PWV — СПВ сонной артерии, KIM-1 — молекулы повреждения канальцев почек 1 типа, L-ABI — лодыжечно-плечевой индекс давления слева, L-PWV — СПВ в плече-лодыжечном сегменте слева, NT-proBNP — N-терминального фрагмента натрийуретического пептида, PWV — СПВ аорты, PWVcf — СПВ в каротидно-фemorальном сегменте, R-ABI — лодыжечно-плечевой индекс давления справа, R-AI — показатель плечевой плетизмограммы, R-PWV — СПВ в плече-лодыжечном сегменте справа, TIMP-1 — тканевый ингибитор матриксных металлопротеиназ 1 типа, UACR — соотношение альбумина к креатинину мочи в разовой порции.

Рукопись получена 08.02.2018

Рецензия получена 11.02.2018

Принята к публикации 12.02.2018

( $p < 0,001$  by index CAVI1 and augmentation index) with the increase of TIMP-1 ( $p = 0,002$ ) registered in CHD with CHF plus CRD patients.

**Conclusion.** With CRD, there is more serious CHF with preserved LV EF and diastolic dysfunction. Target organ remodeling in CHD and CHF with CRD patients was characterized by some specific regularities of structural and functional condition of the heart, of arterial vessels and kidneys, and of one of the mechanisms there was a disordered balance of collagenolysis towards risk of fibrosis.

Russ J Cardiol 2018, 1 (153): 21–26

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-1-21-26>

**Key words:** chronic heart failure, chronic renal disease.

E. A. Wagner Perm State Medical University of the Ministry of Health, Perm, Russia.

Первоначально формирование кардиоренального синдрома предполагало развитие состояния, при котором сердечная дисфункция или декомпенсация сердечной деятельности индуцируют повреждение и дисфункцию почек. Но в последнее время внимание исследователей было обращено на то, что сердце может вовлекаться вторично у пациентов с первичной хронической болезнью почек (ХБП) на фоне заболеваний мочевыделительной системы. В связи с этим было предложено выделять 5 типов кардиоренального синдрома [1]. Наиболее часто в кардиологической практике встречается II тип — хронический кардиоренальный синдром, при котором хроническая сердечная недостаточность (ХСН) регистрируется в 25-60% случаев и является триггерным механизмом развития и прогрессирования дисфункции почек [2]. Известно, что наличие кардиоренального синдрома у больных ХСН и ишемической болезнью сердца (ИБС) характеризуется не только широкой распространенностью, но и негативным прогнозом в отношении риска как почечных, так и сердечно-сосудистых исходов [3].

Особенности течения ХСН на фоне ХБП широко обсуждаются в печати, но носят дискуссионный характер. Не определен тип дисфункции левого желудочка, который более типичен для больных ХСН в условиях нарушения фильтрационной функции почек [4]. С другой стороны, недостаточно изучено влияние структурно-функциональной перестройки сердца при ХСН на клубочково-канальцевые взаимоотношения почек. Особенности ремоделирования артериальной стенки в условиях ХСН и ХБП исследованы недостаточно и носят противоречивый характер. Представленные спорные вопросы затрудняют адекватный выбор терапии больных ХСН и ИБС, который требует также обеспечения и нефропротективного эффекта лечения [5]. Следовательно, медикаментозные возможности влияния на прогноз больных кардиоренальным синдромом ограничены. Поэтому необходимо проведение дальнейших исследований с целью определения закономерностей течения ХСН и ХБП в условиях кардиоренального синдрома и разработки патогенетически обоснованных подходов к их лечению.

Целью настоящего исследования — определить особенности формирования ХСН и структурно-функциональной перестройки органов-мишеней у больных ИБС в сочетании с ХБП.

### Материал и методы

В амбулаторных условиях на приеме кардиолога в течение года было обследовано 288 больных ИБС трудоспособного возраста, среди которых была выделена когорта из 162 (56,3%) больных ХСН II-III функционального класса (ФК). Среди них у 66 (40,7%) пациентов была зарегистрирована хроническая

болезнь почек 3 и 4 стадий согласно классификации K/DIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes, 2002). У 41 (62,1%) больного была выявлена 3а стадия, у 21 (31,8%) пациента — 3б стадия, у 5 (7,6%) обследуемых — 4 стадия ХБП.

Критериями включения в исследование являлись: возраст от 30 до 65 лет; наличие ИБС, наличие стабильной ХСН II-III ФК, наличие ХБП, получение информированного согласия на участие в исследовании. Из исследования исключались больные, которые имели следующие критерии: острый коронарный синдром, перенесенный в течение последних 3 мес. до включения; вторичная стенокардия, ХСН, не связанная с ИБС, I и выше IIБ стадии, I и IV ФК; собственно заболевания почек, сопровождающиеся выраженной структурной перестройкой (хронический пиело- и гломерулонефрит, поликистоз и врожденные аномалии почек, гидронефроз), тяжелая печеночная недостаточность; инсульт или транзиторная ишемическая атака, перенесенные в течение последних 3 мес.; хирургические вмешательства в течение последних 3 мес.; онкологические заболевания; острые воспалительные и инфекционные заболевания; деменция и психические заболевания, препятствующие подписанию информированного согласия и дальнейшему адекватному контакту с больным.

Все больные ХСН ишемической этиологии были разделены на две группы в зависимости от наличия или отсутствия ХБП: в первую группу вошло 66 пациентов, у которых был зарегистрирован кардиоренальный синдром II типа, во вторую группу — 96 обследуемых без ХБП.

Диагноз ИБС подтверждался клинически, по данным анамнеза и амбулаторных карт и/или по результатам нагрузочных тестов и/или суточного мониторинга электрокардиограммы (ЭКГ).

Верификация ХСН проводилась на основании соответствующих клинических симптомов и/или признаков, дисфункции левого желудочка при проведении эхокардиографии (ЭхоКГ) и/или увеличения уровня N-терминального фрагмента натрийуретического пептида (NT-proBNP). Оценка ФК ХСН производилась по шкале ШОКС (Шкала Оценки Клинического Состояния) в модификации В. Ю. Мареева (2000г) и тесту 6-минутной ходьбы.

ЭхоКГ проводилась с использованием прибора VIVID 7 (GE Healthcare, США) по стандартной методике, рекомендованной Американским и Европейским обществами эхокардиографии с определением фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) по методу Simpson. Сохраненной систолическую функцию ЛЖ считали при ФВ ЛЖ более 50%. Диастолическую функцию ЛЖ (ДД ЛЖ) оценивали по тканевой визуализации диастолических скоростей движения фиброзного кольца митрального клапана.

Нормальными значениями считали  $septale e' > 8$  см/с,  $laterale e' > 10$  см/с или среднее  $e' > 9$  см/с или  $E/e' > 15$  или комбинацию этих показателей.

Уровень NT-proBNP в сыворотке крови определялся с использованием реактивов “Biomedica Group” (Австрия) методом иммуноферментного анализа на анализаторе Immulite 1000 (DPC, США). Референсными нормальными значениями NT-proBNP с использованием указанных реактивов считали уровень 4,45-8,25 фмоль/л.

Наличие ХБП определяли по уровню СКФ, рассчитанной по креатинин-зависимой формуле CKD-EPIcre (Chronic kidney disease Epidemiology Collaboration) и по формуле CKD-EPIcys с использованием цистатина С, определяемым в сыворотке крови. Концентрация цистатина С в сыворотке крови измерялась методом иммуноферментного анализа с применением реактива “BioVendor” (Чехия). Референсными нормальными значениями цистатина С считали 1043,1+107,5 нг/мл.

Степень экскреции альбумина с мочой определяли по соотношению альбумина к креатинину в разовой порции мочи (Urine Albumin-to-Creatinine Ratio, UACR). Нормальными значениями считали уровень UACR менее 30 мг/г.

Для оценки канальцевой дисфункции почек определялись молекулы повреждения почек 1 типа (КИМ-1) в моче методом иммуноферментного анализа с применением реактива “R&D Systems” (США). Нормальными референсными значениями КИМ-1 считали 0,003-0,046 нг/мл.

Для оценки проводящей и демпфирующей функций артериальной стенки проводились объемная сфигмоплетизмография на приборе VaSeraVS-1000 (Fukuda Denshi, Япония) с определением следующих показателей: скорость распространения пульсовой волны (СПВ) в плече-лодыжечном сегменте справа и слева (R-PWV, L-PWV), СПВ в каротидно-фemorальном сегменте (PWVcf); сердечно-лодыжечно-сосудистый индекс (CAVI); лодыжечно-плечевой индекс давления справа и слева (R-ABI, L-ABI); СПВ аорты (PWV) и СПВ сонной артерии (C-PWV); индекс аугментации (R-AI — показатель плечевой плетизмограммы, C-AI — показатель сфигмограммы на сонной артерии).

Для оценки состояния коллагенового матрикса в тканях определялся уровень тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ 1 типа (TIMP-1) методом иммуноферментного анализа с помощью реактива “Bio Source EUROPE S.A.” (Бельгия) на анализаторе Stat Fax 303 Plus (Awareness Technology, США). Референсные нормальные значения TIMP-1 составляли 111-138 нг/мл.

Статистическую обработку полученных результатов осуществляли при помощи программы STATISTICA 12.0. Для количественных признаков

были рассчитаны среднееарифметическое значение (M) и среднееквадратичное отклонение среднего (M±SD); медианы, нижнего и верхнего квартилей (Me [LQ;UQ]). Для качественных признаков были рассчитаны абсолютная частота проявления признака (количество обследованных), частота проявления признака в процентах (%). Анализ вида распределения осуществлен с использованием критерия Шапиро-Уилка. Для ряда данных гипотеза о нормальности распределения была отвергнута. Для статистического анализа данных при нормальном распределении использовали параметрические методы: для количественных показателей — критерий Стьюдента, для качественных показателей — критерий  $\chi^2$  с поправкой Йейтса. При сравнении показателей двух групп при ненормальном распределении статистическая обработка была проведена с использованием непараметрических критериев: для количественных показателей — критерий Манна-Уитни; для качественных показателей — критерий  $\chi^2$ . Пороговый уровень достоверности принимали равным  $p < 0,05$ .

### Результаты

В обеих группах больных ХСН и ИБС регистрировалась высокая частота коморбидной патологии (за исключением ХБП), более часто встречающаяся при наличии ХБП: у 63 (95,5%) человек в первой группе против 65 (62,5%) больных во второй группе ( $p < 0,001$ ). Частота двух и более сопутствующих заболеваний (за исключением ХБП) достоверно чаще встречалась при ХБП в сравнении с группой пациентов без ренальной дисфункции: 44 (66,7%) против 47 (49,0%) ( $p = 0,039$ ).

При оценке клинико-anamnestических показателей по группам обследуемых было выявлено, что у больных, страдающих ИБС и ХСН в сочетании с ХБП, отмечен более длительный анамнез АГ ( $p < 0,001$ ), достоверно чаще регистрировался сахарный диабет (СД) 2 типа ( $p = 0,011$ ) и, соответственно, прием сахароснижающих препаратов ( $p = 0,008$ ), более высокие уровни глюкозы плазмы натощак ( $p = 0,004$ ). По остальным показателям достоверных различий между группами не было найдено.

При проведении корреляционного анализа были получены следующие данные: выявлены обратные, средней степени зависимости, достоверные связи частоты СД 2 типа ( $r = -0,48$ ;  $p = 0,024$ ), концентрации глюкозы плазмы натощак ( $r = -0,38$ ;  $p = 0,041$ ) с СКФ (СКД-EPIcys) при наличии ХСН.

Особенности формирования ХСН по группам обследуемых представлены в таблице 1.

В обеих группах преобладала ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ (71,2% и 44,8%), но чаще регистрировалась при наличии ХБП ( $p = 0,002$ ). Средний уровень ФВ ЛЖ был выше в первой группе, чем во второй, в диапазоне нормальных значений:  $55,9 \pm 8,4$  против

Таблица 1

**Сравнительная характеристика показателей, отражающих особенности формирования ХСН, по группам обследуемых (n=162)**

Показатель	Первая группа (больные ХСН+ХБП, n=66)	Вторая группа (больные ХСН, n=96)	p
ФК ХСН	2,67±0,48	2,63±0,52	0,003
ШОКС, баллы	6,02±2,34	5,78±2,58	0,540
Тест 6-минутной ходьбы, м	259,6±43,9	312,6±49,4	<0,001
ФВ ЛЖ, %	55,9±8,4	50,3±7,8	<0,001
ФВ ЛЖ >50%, абс./%	47/71,2	43/44,8	0,002
Е/е'	15,90±3,41	13,12±2,29	<0,001
Среднее е', см/сек	10,40±2,15	9,11±2,04	0,0002
Наличие ДД ЛЖ, абс./%	58/87,9	82/85,4	0,829
NT-proBNP, фмоль/л	9,07 [1,22;18,94]	6,14 [0,17;12,64]	0,018

**Сокращения:** ДД ЛЖ — диастолическая дисфункция левого желудочка, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ФК — функциональный класс, ШОКС — Шкала Оценки Клинического Состояния, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, NT-proBNP — N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида.

Таблица 2

**Сравнительная характеристика показателей объемной сфигмоплетизмографии по группам обследуемых (n=162)**

Показатель	Первая группа (больные ХСН+ХБП, n=66)	Вторая группа (больные ХСН, n=96)	p
R-PWV, м/с	13,23±2,05	12,89±2,13	0,309
L-PWV, м/с	13,90±2,31	13,27±2,58	0,106
PWVcf, м/с	13,89 [2,24;18,39]	12,86 [2,03;16,87]	0,017
CAVI1	9,38±1,78	8,22±1,34	<0,001
PWV аорты, м/с	7,38±1,79	6,98±2,18	0,203
C-PWV, м/с	3,78 [1,45;7,01]	3,08 [1,20;7,56]	0,012
R-AI	1,78±0,19	1,32±0,25	<0,001
C-AI	1,55 [1,06;1,89]	1,41 [1,01;2,09]	0,120
R-ABI	1,07±0,11	1,06±0,10	0,556
L-ABI	1,08±0,12	1,07±0,10	0,579

**Сокращения:** R-PWV, L-PWV — скорость пульсовой волны в плече-лодыжечном сегменте справа и слева, PWVcf — СПВ с каротидно-фemorальном сегменте, CAVI1 — сердечно-лодыжечно-сосудистый индекс, PWV — СПВ аорты, C-PWV — скорость пульсовой волны сонной артерии, R-AI — индекс аугментации (показатель плечевой плетизмограммы), C-AI — индекс аугментации (показатель сфигмограммы на сонной артерии), R-ABI, L-ABI — лодыжечно-плечевой индекс справа и слева.

50,3±7,8 (p<0,001). Толерантность к физической нагрузке по тесту 6-минутной ходьбы (p<0,001), ФК ХСН (p=0,003), выраженность ДД ЛЖ по соотношению Е/е' (p<0,001) и среднему е' (p=0,0002), а также уровень NT-proBNP (p=0,018) у больных ИБС и ХСН в сочетании с ХБП имели достоверные различия по сравнению с группой больных без ренальной дисфункции.

При проведении корреляционного анализа были выявлены обратные, средней степени зависимости, достоверные связи между ФВ ЛЖ (r=-0,42; p=0,011), и обратные высокой степени зависимости достоверные связи между соотношением Е/е' (r=-0,58; p=0,005), между уровнем NT-proBNP в крови (r=-0,68; p=0,001) и СКФ (СКД-EPICys) при наличии ХСН.

Группы достоверно не отличались по таким показателям структурной перестройки левых отделов

сердца, как конечный систолический размер и конечный систолический объем левого желудочка (КСО ЛЖ), отношение КСО ЛЖ к площади поверхности тела (ППТ), конечный диастолический размер и конечный диастолический объем левого желудочка (КДО ЛЖ) и КДО ЛЖ/ППТ, объем левого предсердия (ЛП) и объем ЛП/ППТ, масса миокарда левого желудочка (ММЛЖ). У больных первой группы был достоверно выше индекс ММЛЖ, чем во второй группе: 124,48±14,97 против 117,15±17,32 г/м<sup>2</sup> (p=0,0043).

При оценке TIMP-1, как интегрального показателя риска фиброза, в обеих группах прослеживался сдвиг в сторону повышенного коллагенообразования (у 90,9% больных первой группы, 74,0% — во второй группе), более выраженного в первой группе больных: 522,8 [104,0;981,3] нг/мл против 391,8 [99,7;698,9] нг/мл (p=0,002).

По результатам статистической обработки данных были выявлены обратные, высокой степени зависимости, достоверные корреляции между индексом ММЛЖ ( $r=-0,71$ ;  $p=0,005$ ) ТИМР-1 ( $r=-0,64$ ;  $p=0,003$ ) и СКФ (СКД-ЕРІсус) при наличии ХСН.

У больных с ХСН и ХБП в сравнении с группой пациентов без ренальной дисфункции была достоверно ниже фильтрационная функция почек, оцененная как по концентрации сывороточного креатинина ( $p<0,001$ ), так и по цистатину С ( $p<0,001$ ), СКФ (СКД-ЕРІсус) ( $p<0,001$ ) и СКФ (СКД-ЕРІсус) ( $p<0,001$ ), UACR ( $p<0,001$ ). Однако достоверных различий между группами по показателю КИМ-1, отражающему канальцевые нарушения, не было найдено:  $0,99 [0,23;1,75]$  нг/мл против  $0,83 [0,06;1,41]$  нг/мл ( $p=0,078$ ).

Показатели, отражающие состояние демпфирующей и проводящей функций артерий, по группам обследуемых представлены в таблице 2.

При сравнительной оценке показателей функционального состояния артерий по данным объемной сфигмоплетизмографии у больных ИБС и ХСН в сочетании с ХБП, достоверно выше были PWVcf ( $p=0,017$ ), индекс CAVI1 ( $p<0,001$ ), индекс аугментации R-AI ( $p<0,001$ ) по сравнению с группой больных без ренальной дисфункции. Остальные показатели достоверно между группами не отличались.

При проведении корреляционного анализа были выявлены обратные достоверные взаимосвязи между индексом CAVI1 ( $r=-0,68$ ;  $p<0,001$ ) и индексом аугментации с СКФ (СКД-ЕРІсус) ( $r=-0,53$ ;  $p=0,002$ ).

### Обсуждение

В обзоре Mentz RJ, et al. было показано, что предстательство наиболее часто встречающейся коморбидной патологии у больных ХСН отличается в зависимости от уровня ФВ ЛЖ [6]. Так, заболевания легких, сахарный диабет, анемия и ожирение являются наиболее частыми сопутствующими заболеваниями при ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ; ХБП и обструктивное апноэ сна встречаются в равной степени как при ХСН с сохраненной, так и сниженной ФВ ЛЖ. В нашем исследовании у больных ИБС и ХСН в сочетании с ХБП достоверно чаще регистрировалась недостаточность кровообращения с сохраненной ФВ ЛЖ, что не согласуется с результатами ряда исследований. Мы предполагаем в настоящей работе, что преобладание ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ у больных ХБП связано с достоверно большей частотой встречаемости СД 2 типа и, возможно, с более длительным анамнезом АГ. Кроме этого, есть данные о том, что

структура и функции сердца начинают изменяться еще в дебюте ХБП, независимо от других факторов риска, что характеризуется развитием или прогрессированием гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), которая может приводить к ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ, аритмиям и ишемии миокарда [7]. Некоторые исследователи показывают, что частота регистрации ДД ЛЖ у больных ХБП без ХСН достигает 30%, что предопределяет вклад ренальной дисфункции в ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ [8].

Взаимосвязь артериальной жесткости с формированием ХСН известна. Нами получены данные о взаимном негативном влиянии нарушений фильтрационной функции на артериальное ремоделирование при ХСН и ХБП. Вклад артериальной жесткости в развитие ХБП показан в исследовании Sedaghat S, et al. [9]. В Rotterdam Study было найдено, что увеличение жесткости в сонных артериях на 1 стандартное отклонение ассоциируется с увеличением риска развития ХБП на 13% (95% ДИ, 1,05-1,22).

Многие исследователи подтверждают риск формирования фиброза у больных ХСН при наличии ХБП, но до сих пор не определен маркер нарушения коллагенолиза, который бы достоверно отражал сдвиг в сторону коллагенообразования [10, 11].

Мнения исследователей о КИМ-1 как маркере канальцевых нарушений при ХБП противоречивы [12, 13]. В нашем исследовании отсутствие различий между группами по концентрации КИМ-1 в крови указывает на то, что не столько наличие ХБП, сколько ХСН обуславливает канальцевые повреждения как за счет ишемии почек, так и, возможно, за счет агрессивной диуретической терапии. Аналогичного мнения придерживаются Zhou LT, et al. [14].

### Заключение

ХСН у больных ИБС на фоне ХБП представлена более тяжелым течением, оцененным по концентрации NT-proBNP, выраженными нарушениями диастолической функции при сохраненной ФВ ЛЖ в сравнении с больными без ренальной дисфункции. Поражение органов-мишеней при ХСН ишемической этиологии на фоне ХБП представлено более выраженной ГЛЖ, повышенной истинной жесткостью артерий. Перестройка почек при ХСН и ХБП характеризовалась нарушением фильтрационной функции без прогрессирования канальцевых нарушений. Увеличение ТИМР-1 отражает процесс патологического коллагенообразования не только в миокарде, но и почечной паренхиме и межклеточном матриксе артерий, более выраженный при наличии ХБП.

**Литература**

1. Ronco C, McCullough P, Anker SD, et al. Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) consensus group. Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the acute dialysis quality initiative. *Eur Heart J*. 2010; 31 (6): 703-11. DOI: 10.1093/eurheartj/ehp507
2. De Vecchis R, Baldi C. Cardiorenal syndrome type 2: from diagnosis to optimal management. *Ther Clin Risk Manag*. 2014; 10: 949-61. DOI: 10.2147/TCRM.S63255.
3. Ishigami J, Grams ME, Naik RP, et al. Hemoglobin, Albuminuria, and Kidney Function in Cardiovascular Risk: The ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) Study. *J Am Heart Assoc*. 2018; 7 (2). pii: e007209. DOI: 10.1161/JAHA.117.007209.
4. Duni A, Liakopoulos V, Rapsomanikis KP, Dounousi E. Chronic Kidney Disease and Disproportionally Increased Cardiovascular Damage: Does Oxidative Stress Explain the Burden? *Oxid Med Cell Longev*. 2017; 2017: 9036450. DOI: 10.1155/2017/9036450.
5. Carubelli V, Metra M, Lund LH. Negotiating renal dysfunction when treating patients with heart failure. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2018; 16 (2): 113-22. DOI: 10.1080/14779072.2018.1422178.
6. Mentz RJ, Kelly JP, von Lueder TG, et al. Noncardiac comorbidities in heart failure with reduced versus preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 64 (21): 2281-93. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.08.036.
7. Rutherford E, Mark PB. What happens to the heart in chronic kidney disease? *J R Coll Physicians Edinb*. 2017; 47 (1): 76-82. DOI: 10.4997/JRCPE.2017.117.
8. Kadappu KK, Abhayaratna K, Boyd A, et al. Independent Echocardiographic Markers of Cardiovascular Involvement in Chronic Kidney Disease: The Value of Left Atrial Function and Volume. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016; 29 (4): 359-67. DOI: 10.1016/j.echo.2015.11.019.
9. Sedaghat S, Mattace-Raso FU, Hoorn EJ, et al. Arterial Stiffness and Decline in Kidney Function. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015; 10 (12): 2190-7. DOI: 10.2215/CJN.03000315.
10. Kousios A, Kouis P, Panayiotou AG. Matrix Metalloproteinases and Subclinical Atherosclerosis in Chronic Kidney Disease: A Systematic Review. *Int J Nephrol*. 2016; 2016:9498013. DOI: 10.1155/2016/9498013.
11. Wang F, Xiong R, Feng S. Association of Circulating Levels of ADMA with Carotid Intima-Media Thickness in Patients with CKD: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Kidney Blood Press Res*. 2018 Jan 23; 43 (1): 25-33. DOI: 10.1159/000486743.
12. Medić B, Rovčanin B, Basta Jovanović G, et al. Kidney Injury Molecule-1 and Cardiovascular Diseases: From Basic Science to Clinical Practice. *Biomed Res Int*. 2015; 2015:854070. DOI: 10.1155/2015/854070.
13. Brankovic M, Akkerhuis KM, van Boven N, et al. Patient-specific evolution of renal function in chronic heart failure patients dynamically predicts clinical outcome in the Bio-SHiFT study. *Kidney Int*. 2017. pii: S0085-2538(17)30729-9. DOI: 10.1016/j.kint.2017.09.013.
14. Zhou LT, Lv LL, Pan MM, et al. Are Urinary Tubular Injury Markers Useful in Chronic Kidney Disease? A Systematic Review and Meta Analysis. *PLoS One*. 2016; 11 (12): e0167334. DOI: 10.1371/journal.pone.0167334.

## ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПОЛИНЕНАСЫЩЕННЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ В КРОВИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Власов А. А.<sup>1</sup>, Саликова С. П.<sup>1</sup>, Гриневич В. Б.<sup>1</sup>, Быстрова О. В.<sup>2</sup>, Осипов Г. А.<sup>2</sup>, Заплата А. А.<sup>1</sup>

**Цель.** Изучить динамику уровня эйкозапентаеновой (ЭПК), докозагексаеновой (ДГК), арахидоновой (АК) и линолевой (ЛК) жирных кислот (ЖК), омега-3 индекса, соотношения омега-3/омега-6 полиненасыщенных ЖК (ПНЖК) в крови больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН) в стадии декомпенсации под действием стандартного лечения.

**Материал и методы.** Исследовали содержание 22 ЖК в крови больных ХСН в стабильной стадии (СХСН, n=12), при декомпенсации (ДХСН, n=24) и после ее купирования (КХСН, n=24). Рассчитывали омега-3 индекс (отношение суммы ЭПК и ДГК к сумме всех ЖК) и отношение суммы ЭПК и ДГК к сумме АК и ЛК.

**Результаты.** Показатели ЭПК, ДГК, омега-3 индекса в группе ДХСН были ниже показателей группы СХСН (0,085 [0,06;0,17] vs 0,26 [0,15;0,4] ммоль/мл, p=0,0005; 0,37 [0,16;0,62] vs 0,84 [0,55;1,10] ммоль/мл, p=0,004; 1,11 [0,65;2,11] vs 2,44 [1,80;3,71]%, p=0,0008, соответственно). После купирования декомпенсации ХСН уровни ЭПК, ДГК, омега-3 индекса возрастали и составили 0,16 [0,11;0,21] ммоль/мл, p=0,0016; 0,46 [0,35;0,76] ммоль/мл, p=0,045; 1,74 [1,14;2,42]%, p=0,043, соответственно.

Статистически значимых различий между содержанием АК и ЛК в крови больных групп ДХСН и СХСН не выявлено. На фоне лечения наблюдался прирост концентрации АК (3,40 [2,56;4,91] ммоль/мл, p=0,011) и тенденция к увеличению ЛК (9,13 [5,08;11,28] ммоль/мл, p=0,09).

Динамика соотношения омега-3/омега-6 свидетельствовала о превалировании доли омега-6 ПНЖК у всех обследованных, особенно при декомпенсации ХСН. После купирования синдрома задержки жидкости у пациентов это соотношение изменялось за счет роста уровня омега-3 ПНЖК.

**Заключение.** При декомпенсации ХСН наблюдается значимое снижение в крови пациентов омега-3 индекса, концентрации ЭПК и ДГК. Стандартная терапия декомпенсации ХСН способствует увеличению содержания в крови больных ЭПК, ДГК, АК, омега-3 индекса. Окончательные механизмы выявлен-

ной динамики ПНЖК у пациентов с ХСН, в том числе на фоне лечения, до конца не определены, что требует проведения дальнейших исследований.

**Российский кардиологический журнал 2018, 1 (153): 27–31**  
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-1-27-31>

**Ключевые слова:** арахидоновая кислота, докозагексаеновая кислота, линолевая кислота, омега-3 индекс, полиненасыщенные жирные кислоты, хроническая сердечная недостаточность, эйкозапентаеновая кислота.

<sup>1</sup>ФГБВОУ ВО Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова МО РФ, Санкт-Петербург; <sup>2</sup>Международный Аналитический Центр ИОХ РАН, Москва, Россия.

Власов А. А.\* — адъюнкт 2 кафедры (терапии усовершенствования врачей), Саликова С. П. — д.м.н., доцент 2 кафедры (терапии усовершенствования врачей), Гриневич В. Б. — д.м.н., профессор, зав. 2 кафедрой (терапии усовершенствования врачей), Быстрова О. В. — к.х.н., н.с. ООО «Интерлаб», Осипов Г. А. — д.б.н., профессор, в.н.с. отдела исследований и разработок ООО «Интерлаб», Заплата А. А. — студентка 4 курса.

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

ВСС — внезапная сердечная смерть, ЖК — жирные кислоты, ЛЖ — левый желудочек, ПНЖК — полиненасыщенные жирные кислоты, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ФК — функциональный класс.

Рукопись получена 09.09.2017

Рецензия получена 10.12.2017

Принята к публикации 24.12.2017

## DYNAMICS OF THE POLYUNSATURATED FATTY ACIDS VALUES IN THE BLOOD OF CHRONIC HEART FAILURE PATIENTS

Vlasov A. A.<sup>1</sup>, Salikova S. P.<sup>1</sup>, Grinevich V. B.<sup>1</sup>, Bystrova O. V.<sup>2</sup>, Osipov G. A.<sup>2</sup>, Zaplatina A. A.<sup>1</sup>

**Aim.** To assess the dynamics of levels of eicosapentaenoic (EPA), docosahexaenoic (DHA), arachidonic (AA) and linoleic (LA) fatty acids (FA), omega-3 index, relation of omega-3/omega-6 polyunsaturated FA (PUFA) in the blood of decompensated chronic heart failure (CHF) patients under the standard management.

**Material and methods.** The values of 22 FA were assessed in stable CHF (SCHF, n=12) and decompensated CHF (DCHF, n=24) and after decompensation treatment. The omega-3 index was calculated (relation of the sum of EPA and DHA to the sum of all FA) and relation of the sum of EPA and DHA to the sum of AA and LA.

**Results.** Values of EPA and DHA, omega-3 index in DCHF group were lower in SCHF (0,085 [0,06;0,17] vs 0,26 [0,15;0,4] mM/mL, p=0,0005; 0,37 [0,16;0,62] vs 0,84 [0,55;1,10] mM/mL, p=0,004; 1,11 [0,65;2,11] vs 2,44 [1,80;3,71]%, p=0,0008, respectively). After the treatment of DCHF, levels of EPA and DHA, omega-3 index raised, and reached 0,16 [0,11;0,21] mM/mL, p=0,0016; 0,46 [0,35;0,76] mM/mL, p=0,045; 1,74 [1,14;2,42]%, p=0,043, respectively.

Statistically significant differences of AA and LA in the blood of SCHF and DCHF were not found. With the treatment, there was increase of AA value growth (3,40 [2,56;4,91] mM/mL, p=0,011) and tendency of LA increase (9,13 [5,08;11,28] mM/mL, p=0,09).

Dynamics of omega-3/omega-6 relation witnessed the predominant part of omega-6 of PUFA in all participants, especially in DCHF. After treated fluid retention syndrome in patients this relation changed due to the raise of omega-3 PUFA.

**Conclusion.** In the DCHF there is significant increase of omega-3 index in the blood, concentrations of EPA and DHA. Standard therapy of CHF decompensation supports the increase of EPA, DHA, AA, omega-3 index. Mechanisms of the revealed PUFA dynamics in CHF patients, including the treatment outcomes, are subject for further investigation.

**Russ J Cardiol 2018, 1 (153): 27–31**

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-1-27-31>

**Key words:** arachidonic acid, docosahexaenoic acid, linoleic acid, omega-3 index, polyunsaturated fatty acid, chronic heart failure, eicosapentaenoic acid.

<sup>1</sup>S. M. Kirov Military Medical Academy of the Ministry of Defense, Saint-Petersburg;

<sup>2</sup>International Center for Analytics of RAS, Moscow, Russia.

Значение полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) для гомеостаза организма человека не вызывает сомнений. В многочисленных исследованиях было установлено, что применение омега-3 ПНЖК

может быть полезным у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) [1, 2]. Окончательные механизмы положительного влияния омега-3 ПНЖК на процессы ремоделирования миокарда,

функциональное состояние сердца, а также прогноз больных ХСН не выяснены. Наиболее изучены системные противовоспалительные и антитромботические эффекты докозагексаеновой и эйкозапентаеновой кислот. Показана их роль в предотвращении неблагоприятных исходов у пациентов с ХСН [3, 4]. Омега-3 индекс эритроцитов периферической крови, отражающий содержание омега-3 ПНЖК в кардиомиоцитах, рассматривается как фактор прогноза сердечно-сосудистых событий [5, 6]. Исследованиями последних лет установлено, что прогностическое значение имеет не только содержание в крови омега-3, но и омега-6 ПНЖК [4, 7-9]. Вопросы изучения динамики ПНЖК при декомпенсации ХСН, а также на фоне ее лечения, остаются мало освещенными.

Цель исследования: изучить динамику уровня докозагексаеновой, эйкозапентаеновой, арахидоновой и линолевой кислот, омега-3 индекса и отношения омега-3 к омега-6 ПНЖК (омега-3/омега-6) в периферической крови больных ХСН в стадии декомпенсации на фоне стандартного лечения.

### Материал и методы

Обследовано 36 пациентов с ХСН I-IV функциональных классов (ФК). В основную группу включены 24 больных с декомпенсацией ХСН (ДХСН) и после ее купирования (компенсированная ХСН (КХСН)). Контрольную группу составили 12 пациентов со стабильным течением ХСН (СХСН). Пациенты обеих групп были сопоставимы по возрасту, полу и этиологии ХСН. Критериями исключения из исследования явились возраст старше 75 лет, наличие острых и хронических заболеваний в стадии обострения, злокачественных новообразований, сахарного диабета, тяжелой почечной и печеночной недостаточности, острого коронарного синдрома и нарушения мозгового кровообращения в последние 6 месяцев, а также применение ПНЖК в виде биологически активных добавок и лекарственных препаратов. Всем наблюдаемым проводилось стандартное обследование и терапия ХСН согласно рекомендациям Российского кардиологического общества [1].

Кроме того, у пациентов в венозной периферической крови определяли содержание двадцати двух ЖК: арахидоновой, арахидиновой, бегеновой, гадоленовой, докозагексаеновой, докозапентаеновой, докозатетраеновой, лауриновой, лигноцериновой, линолевой, маргаритиновой, миристиновой, олеиновой, пальмитиновой, пальмитоолеиновой, пентадециловой, стеариновой, тетракозеновой, трикоциловой, эйкозациеновой, эйкозапентаеновой, эйкозатриеновой. Омега-3 индекс рассчитывали как отношение суммы ЖК группы омега-3 (докозагексаеновой и эйкозапентаеновой) к сумме всех ЖК, выраженное в процентах [6]. Определяли также соотношение суммы концентраций основных представителей ЖК

группы омега-3 (докозагексаеновой и эйкозапентаеновой) к сумме кислот группы омега-6 (арахидоновой и линолевой).

Пациенты группы ДХСН обследовались в первые 3 дня от поступления в стационар и после купирования синдрома задержки жидкости (в среднем на 12 день), пациенты контрольной группы — однократно, при очередном плановом визите.

Для забора, транспортировки и хранения крови использовали вакутейнеры, содержащие этилендиаминтетрауксусную кислоту. Образцы замораживали до проведения анализа при температуре минус 80° С. ЖК анализировали в виде метиловых эфиров с помощью газового хромато-масс-спектрометра Маэстро-2 (Интерлаб, Россия).

Результаты представляли в виде медианы и интерквартильного размаха (25-й; 75-й процентиля). Полученные данные были обработаны с помощью программ Microsoft Office Excel, Statistica for Windows 13.0. Для оценки статистической значимости различий между группами использовали Т-критерий Вилкоксона для связанных и U-критерий Манна-Уитни для несвязанных выборок. Пороговый уровень значимости (p) принимался равным 0,05.

### Результаты

Среди пациентов основной группы преобладали мужчины с ХСН IIБ–III стадии, III-IV ФК. У 63% больных данной группы регистрировалась фибрилляция предсердий. В большинстве случаев определялись снижение фракции выброса левого желудочка (ЛЖ), повышение систолического давления в легочной артерии, признаки дезадаптивного ремоделиро-

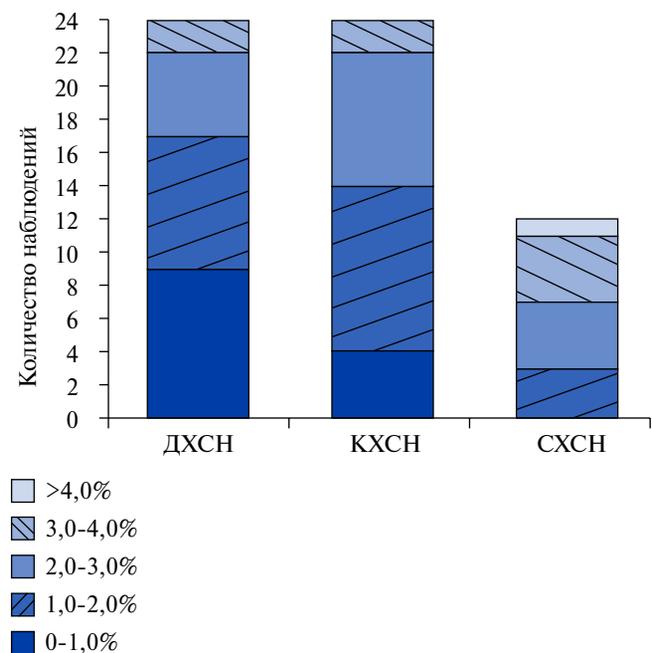


Рис. 1. Распределение пациентов по уровню омега-3 индекса.

Таблица 1

## Характеристика пациентов

Показатель	ДХСН	КХСН	СХСН
Количество пациентов (n)	24	24	12
Возраст, лет	63 [59;70]	63 [59;70]	61 [56;67]
Мужчин/женщин, n	20/4	20/4	9/3
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	30,5 [26,6;33,9]*	27,8 [24,8;32,4]	28,5 [24,6;32,0]
Ишемическая болезнь сердца, n	18	18	10
Гипертоническая болезнь, n	16	16	9
Дилатационная кардиомиопатия, n	5	5	2
Гипертрофическая кардиомиопатия, n	1	1	0
Стадия ХСН, n			
II А	3	3	7
II Б	17	17	4
III	4	4	1
ФК, n	4 [3;4]* <sup>†</sup>	2 [2;3] <sup>†</sup>	2 [1;2]
I	0	1	4
II	3	13	6
III	7	10	2
IV	14	0	0
Баллов по ШОКС	13 [10;16]* <sup>†</sup>	6 [4;7,8]	4,5 [2;5]
Фибрилляция предсердий, n	15	13	6
Фракция выброса ЛЖ (Simpson), %	39,2 [29,5;52,8]	-	41,5 [40,1;57,5]
СДЛА, мм рт.ст.	52,5 [45,3;71,3] <sup>†</sup>	-	38,0 [32,8;45,8]
Концентрическое ремоделирование ЛЖ, n	3	-	3
Концентрическая гипертрофия ЛЖ, n	6	-	4
Эксцентрическая гипертрофия ЛЖ, n	15	-	5
ИАПФ (БРА), n	24	24	12
БАБ, n	20	24	12
АМКР, n	19	23	9
Фуросемид парентерально, n	23	0	0
Диуретики внутрь, n	24	20	6
Дигоксин, n	13	9	4

**Примечание:** \* —  $p < 0,05$  в сравнении с группой КХСН, <sup>†</sup> —  $p < 0,05$  в сравнении с группой СХСН.

**Сокращения:** ХСН — хроническая сердечная недостаточность (Д — декомпенсированная, К — компенсированная, С — стабильная), АМКР — антагонисты минералокортикоидных рецепторов, БАБ — бета-адреноблокаторы, БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II, ИАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, ШОКС — шкала оценки клинического состояния Мареева В. Ю. [1].

вания ЛЖ, причем у 63% пациентов отмечалась эксцентрическая гипертрофия ЛЖ. Пациенты контрольной группы не имели признаков задержки жидкости. У них несколько реже встречалась фибрилляция предсердий. На фоне проводимого лечения у пациентов с декомпенсацией ХСН наблюдалась положительная динамика клинического состояния, происходило значимое снижение массы тела за счет активного диуреза. Летальных исходов на госпитальном этапе не было (табл. 1).

Установлено, что омега-3 индекс был низким у всех больных и колебался от 0,33% до 4,0% в группе ДХСН и от 1,39% до 5,16% в группе СХСН. Величина омега-3 индекса у всех пациентов с декомпенсацией ХСН и у 92% — со стабильным течением ХСН не превышала 4% (рис. 1).

Результаты нашего исследования свидетельствуют, что у больных ХСН в стадии декомпенсации регистрировались более низкие показатели омега-3 индекса, докозагексаеновой и эйкозапентаеновой кислот по сравнению с больными ХСН стабильного течения. После купирования декомпенсации ХСН отмечалось существенное их повышение (табл. 2).

Не выявлено статистически значимых различий между группами ДХСН и СХСН по содержанию в крови больных арахидоновой и линолевой кислот, концентрация которых на фоне лечения увеличивалась (табл. 2).

Динамика соотношения омега-3/омега-6 свидетельствовала о превалировании доли омега-6 ПНЖК во всех группах, особенно при декомпенсации ХСН. После купирования синдрома задержки жидкости

Таблица 2

## Показатели ПНЖК в крови больных ХСН

Показатель	ДХСН	КХСН	СХСН	ДХСНvsКХСН	ДХСНvsСХСН	КХСНvsСХСН
Омега-3 индекс, %	1,11 [0,65;2,11]	1,74 [1,14;2,42]	2,44 [1,80;3,71]	p=0,043	p=0,0008	p=0,0098
ДГК, ммоль/мл	0,37 [0,16;0,62]	0,46 [0,35;0,76]	0,84 [0,55;1,10]	p=0,045	p=0,004	p=0,048
ЭПК, ммоль/мл	0,085 [0,06;0,17]	0,16 [0,11;0,21]	0,26 [0,15;0,4]	p=0,0016	p=0,0005	p=0,021
АК, ммоль/мл	2,74 [1,80;4,15]	3,40 [2,56;4,91]	3,42 [2,42;4,62]	p=0,011	p=0,25	p=0,76
ЛК, ммоль/мл	6,70 [4,92;9,44]	9,13 [5,08;11,28]	7,27 [6,75;11,88]	p=0,09	p=0,19	p=0,9
Омега-3/омега-6	1/22,94 [12,87;36,32]	1/15,63 [11,71;25,32]	1/12,25 [8,25;14,82]	p=0,035	p=0,003	p=0,042

**Сокращения:** ХСН — хроническая сердечная недостаточность (Д — декомпенсированная, К — компенсированная, С — стабильная), АК — арахидоновая кислота, ДГК — докозагексаеновая кислота, ЭПК — эйкозапентаеновая кислота, ЛК — линолевая кислота.

у пациентов, это соотношение изменялось за счет роста уровня омега-3 ПНЖК (табл. 2).

## Обсуждение

По нашим данным, у больных ХСН, независимо от наличия явлений застоя, омега-3 индекс находится в диапазоне низких значений, что согласуется с результатами Гавва Е. М. и др. (2012), показавших колебания омега-3 индекса в пределах 1,12–6,4% у больных с ишемической болезнью сердца и желудочковыми нарушениями ритма [5]. Необходимо отметить, что в вышеуказанной работе ХСН у пациентов наблюдалась менее чем в половине случаев. Уменьшение доли омега-3 ПНЖК в миокарде может способствовать его структурному и электрическому ремоделированию, а также развитию жизнеугрожающих нарушений ритма, лежащих в основе внезапной сердечной смерти (ВСС) [10]. Показано, что снижение омега-3 индекса менее 4% ассоциируется с максимальным повышением риска ВСС [6], с которой связано около половины летальных исходов больных ХСН [10]. Уровень омега-3 индекса подавляющего большинства обследованных нами пациентов находился в диапазоне прогностически неблагоприятных значений, что, наряду с самим фактом декомпенсации ХСН, снижением фракции выброса ЛЖ, требует активной профилактики ВСС. Вопросы дополнительной стратификации риска в группах низкого омега-3 индекса, а также прогностическое значение его повышения под действием лечения требуют дальнейших исследований.

Дефицит омега-3 ПНЖК в мембранах клеток при сердечно-сосудистых заболеваниях описан многими авторами [1, 2, 11]. Нами установлено, что у пациентов с ХСН наблюдались низкие абсолютные значения ПНЖК. При этом следует отметить, что уровень эйкозапентаеновой кислоты по сравнению с докозагексаеновой демонстрировал наибольшее снижение в период декомпенсации ХСН и более значительный прирост на фоне купирования у больных явлений застоя. Сходные данные были получены и в других работах, в которых указывается, что именно с низким

содержанием эйкозапентаеновой кислоты ассоциировано повышение инцидентности ХСН [8] и ее прогрессирование, связанное с развитием дезадаптивного ремоделирования камер сердца [9].

Механизмы, объясняющие снижение концентрации омега-3 ПНЖК в крови пациентов с ХСН, до конца не ясны. Основным фактором дефицита омега-3 ПНЖК по-прежнему считается алиментарный, хотя другие возможные причины их недостатка продолжают в настоящее время активно изучаться. По мнению Rupp H, et al. (2012), уменьшение омега-3 ПНЖК у пациентов с ХСН может быть обусловлено низкой активностью дельта-5 десатуразы, участвующей в превращении линоленовой кислоты в эйкозапентаеновую. Определенную роль в снижении уровня омега-3 ПНЖК у больных ХСН авторы отводят также развитию инсулинорезистентности и активации симпатoadренальной системы [9]. Alter P, et al. (2016) дефицит ПНЖК при ХСН связывают с застойными явлениями в печени, о чем свидетельствует уменьшение активности псевдохолинэстеразы [12]. Котюжинская С. Г. и др. (2014) считают гипоксию причиной снижения ПНЖК с одновременным повышением насыщенных ЖК в крови пациентов с анемией и гипертиреозом [13]. Можно предположить, что в основе выявленного нами улучшения показателей обмена ПНЖК на фоне успешной терапии декомпенсации ХСН лежит уменьшение гипоксии тканей, застойных явлений в печени и восстановление активности десатураз, а также снижение степени инсулинорезистентности и угнетение симпатoadренальной системы.

Показанное нами увеличение концентрации эйкозапентаеновой кислоты в крови, ассоциированное со стабилизацией состояния пациентов с ХСН, сопоставимо с таковым на фоне приема ее эфиров, на что указывается рядом авторов [14]. Мы не учитывали особенности рациона питания больных, что ограничивает интерпретацию полученных данных, однако, по нашему мнению, этот фактор не мог существенно повлиять на результаты исследования.

Таким образом, выявленная нами динамика уровня омега-3 ПНЖК и омега-3 индекса у пациентов

с декомпенсацией ХСН на фоне стандартного лечения подтверждает гипотезу об эндогенных резервах синтеза омега-3 ПНЖК. Перспективным является изучение воздействия на уровень ПНЖК в крови пациентов с ХСН широко применяемых для ее терапии препаратов: диуретиков,  $\beta$ -адреноблокаторов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, антагонистов минералокортикоидных рецепторов.

Однозначного взгляда на прогностическое значение уровня омега-6 ПНЖК в крови пациентов с ХСН в настоящее время нет. С одной стороны, увеличение их содержания принято связывать с активацией системного воспаления и рассматривать как предиктор развития неблагоприятных событий у пациентов с ХСН [4]. С другой стороны, в некоторых работах было установлено, что снижение концентрации омега-6 ПНЖК приводит к повышению вероятности смерти и ухудшению течения ХСН [7].

Полученное нами увеличение доли омега-6 в общем пуле ПНЖК при декомпенсации ХСН может трактоваться в пользу первой точки зрения, а увеличение их концентрации по мере уменьшения симптомов ХСН — второй.

Очередной мета-анализ Wang C, et al. (2016) показал недостаточную эффективность применения лекарственных форм омега-3 ПНЖК у пациентов с ХСН [2], что актуализирует проведение исследований, касающихся возможности воздействия на жирнокислотный состав мембран клеток стандартной терапии ХСН. Имеющиеся доказательства связи увеличения уровня ПНЖК и омега-3 индекса с улучшением функции сердца и прогноза пациентов с ХСН [1, 5, 7, 15] позволяют считать их повышение дополнительной целью терапии больных ХСН в стадии декомпенсации.

### Заключение

При декомпенсации ХСН наблюдается значимое снижение в крови пациентов омега-3 индекса, концентрации омега-3 ПНЖК. Стандартная терапия декомпенсации ХСН способствует увеличению содержания в крови больных омега-3 и омега-6 ПНЖК, омега-3 индекса. Окончательные механизмы выявленной динамики ПНЖК у пациентов с ХСН, в том числе на фоне лечения, до конца не определены, что требует проведения дальнейших исследований.

### Литература

- Mareev Yu, Ageev FT, Arutyunov GP, et al. SEHF, RSC and RSMSIM national guidelines on CHF diagnostics and treatment (fourth revision). *Heart Failure Journal* 2013; 14 (7): 379-472. (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). *Журнал Сердечная Недостаточность* 2013; 14 (7): 379-472.
- Wang C, Xiong B, Huang J. The Role of Omega3 Polyunsaturated Fatty Acids in Heart Failure: A MetaAnalysis of Randomised Controlled Trials. *Nutrients* 2016; 9 (1): E18.
- Endo J, Arita M. Cardioprotective mechanism of omega3 polyunsaturated fatty acids. *J Cardiol*. 2016; 67 (1): 22-7.
- Watanabe S, Yoshihisa A, Kanno Y, et al. Associations With Eicosapentaenoic Acid to Arachidonic Acid Ratio and Mortality in Hospitalized Heart Failure Patients. *J Card Fail*. 2016; 22 (12): 962-9.
- Gava EM, Tsaregorodtsev DA, Mamedov IS, Sulimov VA. Omega-3 index of erythrocytes and predictors of sudden cardiac death in patients with coronary heart disease and ventricular arrhythmias. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2012; 11 (4): 16-22. (In Russ.) Гавва Е. М., Царегородцев Д. А., Мамедов И. С., Сулимов В. А. Взаимосвязь омега-3-индекса эритроцитов с предикторами внезапной сердечной смерти у пациентов с ишемической болезнью сердца и желудочковыми аритмиями. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2012; 11 (4): 16-22.
- Harris WS, Schacky C. The Omega-3 Index: a new risk factor for death from coronary heart disease? *Preventive Medicine* 2004; 39: 212-20.
- Toshiyuki Nagai, Yasuyuki Honda, Yasuo Sugano, et al. Circulating Omega6, But Not Omega3 Polyunsaturated Fatty Acids, Are Associated with Clinical Outcomes in Patients with Acute Decompensated Heart Failure. *PLoS One*. 2016; 11 (11): e0165841.
- Mozaffarian D, Lemaitre RN, King IB, et al. Circulating longchain  $\omega$ 3 fatty acids and incidence of congestive heart failure in older adults: the cardiovascular health study: a cohort study. *Ann Intern Med*. 2011; 155 (3): 160-70.
- Rupp H, Rupp TP, Alter P, Maisch B. Mechanisms involved in the differential reduction of omega3 and omega6 highly unsaturated fatty acids by structural heart disease resulting in "n-3 deficiency". *Can J Physiol Pharmacol*. 2012; 90 (1): 55-73.
- Mareev Yu, Mareev Yu V. Methods of Prevention of Sudden Death in Chronic Heart Failure. *Kardiologiya*. 2015; 55 (9): 72-83. (In Russ.) Мареев В. Ю., Мареев Ю. В. Методы профилактики внезапной сердечной смерти при хронической сердечной недостаточности. *Кардиология*. 2015; 55 (9): 72-83. DOI: 10.18565/cardio.2015.9.72-83
- Hara M, Sakata Y, Nakatani D, et al. Low levels of serum n-3 polyunsaturated fatty acids are associated with worse heart failure-free survival in patients after acute myocardial infarction. *Circ J*. 2013; 77 (1): 153-62.
- Alter P, Glöck T, Figiel JH, et al. From Heart Failure to Highly Unsaturated Fatty Acid Deficiency and Vice Versa: Bidirectional Heart and Liver Interactions. *Can J Cardiol*. 2016; 32 (2): 217-25.
- Kotjuzhinskaja SG, Vasyuk VL. The state of the fatty acid composition of blood lipids with hyperheparinemia. *Actual problems of transport medicine* 2014; 1 (35): 135-9. (In Russ.) Котюжинская С. Г., Васюк В. Л. Состояние жирнокислотного состава липидов крови при гипергепаринемии. *Актуальные проблемы транспортной медицины* 2014; 1 (35): 135-9.
- Bays HE, Ballantyne CM, Doyle RT, et al. Icosapent ethyl: Eicosapentaenoic acid concentration and triglyceride-lowering effects across clinical studies. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*. 2016; 125: 57-64.
- Chrysohoou C, Metallinos G, Georgiopoulos G, et al. Short term omega3 polyunsaturated fatty acid supplementation induces favorable changes in right ventricle function and diastolic filling pressure in patients with chronic heart failure; A randomized clinical trial. *Vascul Pharmacol*. 2016; 79: 43-50.

## БИОМАРКЕРЫ МИОКАРДИАЛЬНОГО СТРЕССА И ФИБРОЗА В ОПРЕДЕЛЕНИИ КЛИНИЧЕСКИХ ИСХОДОВ У ПАЦИЕНТОВ С СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ, ПЕРЕНЕСШИХ ИНФАРКТ МИОКАРДА

Шилыева Н. В., Щукин Ю. В., Лимарева Л. В., Данильченко О. П.

**Цель.** Оценить прогностическое значение ST2 и N-концевого фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (СН) ишемической этиологии.

**Материал и методы.** Исследование включило 127 пациентов с СН, перенесших инфаркт миокарда (медиана возраста 57 лет, фракция выброса левого желудочка — 54%), которые последовательно поступили в Клинику. Концентрации биомаркеров, отражающих миокардиальный стресс (NT-proBNP) и фиброз и ремоделирование желудочков (ST2), определяли в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа; конечная точка представлена смертностью от всех причин и повторными госпитализациями за 9-месячный период наблюдения.

**Результаты.** Уровни ST2 и NT-proBNP оказались выше у пациентов с неблагоприятными исходами ( $n=19$ ) в сравнении с пациентами без повторных сердечно-сосудистых событий ( $p=0,004$  и  $0,001$ , соответственно). Receiver operating characteristic (ROC) анализ для предсказания исходов определил оптимальные пороговые значения 43,6 нг/мл для ST2 и 285 пг/мл для NT-proBNP. При сравнении ROC-кривых биомаркеры имели сопоставимые площади под кривой ( $p=0,659$ ). В бинарной регрессионной модели статистически значимыми предикторами для комбинированной конечной точки были ST2, NT-proBNP и традиционные факторы риска (функциональный класс New York Heart Association, аневризма левого желудочка, инсульт в анамнезе, рассчитанная скорость клубочковой фильтрации  $<90$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>). Модель имела площадь под кривой 0,900 ( $p<0,001$ ).

**Заключение.** ST2 и NT-proBNP являются значимыми предикторами неблагоприятных клинических исходов у пациентов с СН, перенесших инфаркт миокарда.

**Ключевые слова:** сердечная недостаточность, биомаркеры, ST2, NT-proBNP.

ФГБОУ ВО Самарский государственный медицинский университет Минздрава России, Самара, Россия

Шилыева Н. В.\* — аспирант кафедры пропедевтической терапии, Щукин Ю. В. — профессор, д.м.н., зав. кафедрой пропедевтической терапии, Лимарева Л. В. — доцент, д.б.н., в.н.с. Института экспериментальной медицины и биотехнологий, Данильченко О. П. — главный специалист Института экспериментальной медицины и биотехнологий.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):  
rogdestvenskaja@rambler.ru

AUC — площадь под кривой, CKD-EPI — Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration, NT-proBNP — N-концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида, NYHA — The New York Heart Association, ROC — receiver operating characteristic, ИМ — инфаркт миокарда, ЛЖ — левый желудочек, НП — натрийуретические пептиды, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СН — сердечная недостаточность, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФК — функциональный класс, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

Рукопись получена 30.08.2017

Рецензия получена 03.11.2017

Принята к публикации 10.11.2017

Российский кардиологический журнал 2018, 1 (153): 32–36

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-1-32-36>

## BIOMARKERS OF MYOCARDIAL STRESS AND FIBROSIS FOR CLINICAL OUTCOMES ASSESSMENT IN POST MYOCARDIAL INFARCTION HEART FAILURE PATIENTS

Shilyaeva N. V., Shchukin Yu. V., Limareva L. V., Danilchenko O. P.

**Aim.** To assess the prognostic significance of the ST2 and N-terminal pre-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) in patients with chronic heart failure (CHF) of ischemic origin.

**Material and methods.** The study included 127 patients with CHF, post myocardial infarction (age median 57 y.o., left ventricle ejection fraction — 54%), consequently admitted at Clinic. The biomarker concentrations representing myocardial stress (NT-proBNP) and fibrosis with remodeling of the ventricles (ST2) were measured with the immune enzyme assay. Endpoint was all-cause mortality and repeat hospitalizations during 9-month follow-up.

**Results.** Levels of ST2 and NT-proBNP were higher in adverse outcome patients ( $n=19$ ) comparing to the patients with no repeat cardiovascular events ( $p=0,004$  and  $0,001$ , respectively). Receiver operating characteristic (ROC) analysis for outcomes prediction defined the optimal threshold values of 43,6 ng/mL for ST2 and 285 pg/mL for NT-proBNP. In comparison of ROC-curves, biomarkers had comparable

areas under the curves ( $p=0,659$ ). In binary regression model, statistically significant predictors for combination endpoint were ST2, NT-proBNP and traditional risk factors (class by New York Heart Association, left ventricle aneurysm, stroke anamnesis, estimated glomerular filtration rate  $<90$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>). The model had the under-curve-area 0,900 ( $p<0,001$ ).

**Conclusion.** ST2 and NT-proBNP are significant predictors of adverse clinical outcomes in CHF patients post myocardial infarction.

Russ J Cardiol 2018, 1 (153): 32–36

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-1-32-36>

**Key words:** heart failure, biomarkers, ST2, NT-proBNP.

Samara State Medical University of the Ministry of Health, Samara, Russia.

Развитие и прогрессирование хронической сердечной недостаточности (СН) занимает важное место среди современных исследований в области кардиологии. В когорте пациентов, перенесших инфаркт

миокарда (ИМ), смертность от неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и их частота остаются высокими, несмотря на современные методы лечения и диагностики. Традиционные факторы, такие

как функциональный класс (ФК) New York Heart Association (NYHA), фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), рутинные лабораторные показатели, не могут полностью оценить риск неблагоприятных клинических исходов и определить индивидуальный прогноз у пациентов с СН. Стратификацию риска улучшает применение биомаркеров, отражающих различные механизмы формирования и развития синдрома СН [1-3].

В настоящие рекомендации для верификации диагноза и определения прогноза у пациентов с СН включены биомаркеры миокардиального стресса — мозговые натрийуретические пептиды (НП) [4, 5]. Их повышенная секреция связана с растяжением кардиомиоцитов, однако на сывороточные концентрации оказывают влияние и другие факторы, включая возраст, почечную функцию, анемию. Кроме того, НП раскрывают не все патогенетические аспекты СН, что актуализирует поиск новых биомаркеров, обладающих как дополнительным, так и самостоятельным прогностическим значением [3, 6].

Вследствие перенесенного ИМ развиваются ремоделирование и фиброз миокарда, которые изменяют структуру левого желудочка (ЛЖ) и приводят к его дисфункции, влияя, тем самым, на течение и исход у пациентов с СН [7-9]. Определение биомаркеров матриксного ремоделирования и фиброза может улучшить клиническое наблюдение за пациентами с СН, перенесших ИМ. К данному классу биомаркеров относится ST2 — член семейства рецепторов интерлейкина-1. ST2 представляет собой белок, существующий в двух уникальных формах: растворимой и трансмембранной; последняя является рецептором для интерлейкина-33 (IL-1F11). В ответ на растяжение миокарда ген ST2 активируется, и его сывороточная концентрация быстро возрастает. Сообщается, что ST2 является предиктором СН и смерти у пациентов с ИМ с подъемом и без подъема сегмента ST [10, 11], надежным биомаркером риск-стратификации пациентов с СН [12, 13]. ST2 не только дополняет прогностическую ценность НП, но и является независимым предиктором [13]. В настоящем исследовании мы оценили комплексное прогностическое значение биомаркеров миокардиального стресса и фиброза у пациентов с СН, перенесших ИМ, и проанализировали вклад других биохимических и клинико-инструментальных показателей в определение клинических исходов в исследуемой группе.

### Материал и методы

В проспективном исследовании приняли участие 127 пациентов с СН, перенесшие ИМ давностью от 4 до 6 недель, которым выполнено чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ). Диагностика СН проводилась согласно действующим Национальным

рекомендациям [4]. В исследование не включались пациенты с давностью ИМ менее 4 и более 6 недель, заболеваниями почек и печени, декомпенсированным сахарным диабетом, гемодинамически значимыми пороками сердца, онкологическими заболеваниями, заболеваниями системы крови. Все пациенты дали информированное письменное согласие на участие в исследовании, одобренное Этическим комитетом Самарского государственного медицинского университета.

При включении в исследование пациентам проводилось клиническое и физикальное обследование с оценкой ФК СН с помощью теста шестиминутной ходьбы; определялись основные биохимические и эхокардиографические показатели. Концентрации N-концевого фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) и стимулирующего фактора роста ST2 в сыворотке крови были измерены методом иммуноферментного анализа (тест системы “NT-proBNP”, Biomedica Slovakia и “Presage ST2 Assay”, Critical Diagnostics, Canada, соответственно). Почечная функция оценивалась путём расчёта скорости клубочковой фильтрации (СКФ) с использованием формулы Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI).

Период клинического наблюдения составил 9 месяцев, в качестве конечной точки рассматривались сердечно-сосудистая смертность и госпитализации по поводу повторных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий: декомпенсации СН, ИМ, нестабильной стенокардии, инсульта. В зависимости от последующих клинических исходов пациенты были разделены на 2 группы: в 1-ю включены 19 пациентов с повторными сердечно-сосудистыми событиями, во 2-ю группу — 101 пациент без повторных событий за период наблюдения.

Статистический анализ полученных данных проводился с использованием непараметрических методов, т.к. нормальность распределения в группах не соблюдалась. Данные представлены в виде медианы и 25-75 квартилей для количественных переменных, частот и процентов — для категориальных. Межгрупповые различия оценивались с помощью критерия Манна-Уитни для количественных переменных; с использованием критерия независимости хи-квадрат или точного критерия Фишера, если нарушались условия применения традиционного критерия, — для категориальных. Корреляционные взаимосвязи оценивались с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Для оценки прогностического значения показателей определялись площади под ROC-кривой (AUC). Оптимальные пороговые значения рассчитывались также с использованием ROC-кривых. Для предсказания вероятности наступления неблагоприятного сердечно-сосудистого события использовалась логистическая

Таблица 1

Исходные клинические характеристики когорты в зависимости от исходов

Показатели	Все пациенты (n=127)	Пациенты с неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями		p
		Да (1 группа) (n=19)	Нет (2 группа) (n=101)	
	Me (P25-P75)			
Возраст, годы	57 (51-61)	55 (50-59)	57 (50,5-61,5)	0,402
Мужчины, чел. (%)	109 (85,8)	19 (100)	84 (83,2)	0,071
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	28,04 (24,42-31,25)	28 (24,22-29,4)	27,75 (24,37-31,56)	0,346
Избыточная масса тела или ожирение, чел. (%)	88 (69,3)	13 (68,4)	69 (68,3)	0,993
ФК NYHA III, чел. (%)	8 (6,3)	5 (26,3)	2 (2)	0,001**
Артериальная гипертензия, чел. (%)	100 (78,7)	13 (68,4)	82 (81,2)	0,225
Сахарный диабет или нарушение толерантности к углеводам, чел. (%)	16 (12,6)	3 (15,8)	12 (11,9)	0,705
Фибрилляция предсердий, чел. (%)	9 (7,1)	3 (15,8)	6 (6)	0,175
Инсульт, чел. (%)	2 (1,6)	2 (10,5)	0	0,024*
Табакокурение, чел. (%)	71 (55,9)	11 (57,9)	59 (58,4)	0,225

Примечания: \* — p<0,05, \*\* — p<0,01, Me — медиана, P25-P75 — 25 и 75 квартили.

Сокращения: NYHA — The New York Heart Association, ФК — функциональный класс, чел. — человек.

Таблица 2

Исходные инструментальные и лабораторные параметры пациентов

Показатели	Все пациенты (n=127)	Пациенты с неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями		p
		Да (1 группа) (n=19)	Нет (2 группа) (n=101)	
	Me (P25-P75)			
ФВ ЛЖ, %	54 (47-60)	48 (44-63)	55 (48,5-60,5)	0,245
ФВ ЛЖ <50%, чел. (%)	44 (34,6)	11 (57,9)	28 (27,7)	0,015*
Индекс нарушения локальной сократимости ЛЖ	1,25 (1,13-1,5)	1,5 (1,06-1,75)	1,19 (1,06-1,38)	0,041*
Индекс массы миокарда ЛЖ, г/м <sup>2</sup>	117,48 (95,92-140,43)	126,56 (106,48-141,49)	115,28 (94,07-138,43)	0,548
Аневризма ЛЖ, чел. (%)	10 (7,9)	6 (31,6)	4 (4)	0,001**
Шкала Syntax, баллы	16,5 (9-25,63)	22,5 (15,63-31,63)	15 (8,75-24,5)	0,042*
СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	78 (68,75-89,25)	79 (68-92)	78 (69-88,75)	0,805
СКФ ≥90 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> , чел. (%)	31 (24,4)	6 (31,6)	23 (22,8)	0,396
СКФ <60 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> , чел. (%)	13 (10,2)	2 (10,5)	10 (9,9)	1,000
ОХ, ммоль/л	4,8 (4,1-5,6)	4,19 (3,94-5,64)	4,9 (4,2-5,54)	0,145
ТГ, ммоль/л	1,5 (1,14-2,06)	1,34 (1,18-2,01)	1,58 (1,13-2,17)	0,463
ЛПНП, ммоль/л	3,44 (2,95-4,1)	2,99 (2,58-4,04)	3,5 (3,04-4,12)	0,229
ЛПВП, ммоль/л	1,09 (0,9-1,29)	0,91 (0,82-1,28)	1,1 (0,91-1,28)	0,158
NT-proBNP, пг/мл	245,99 (86,61-568,28)	472,73 (271,74-1822,55)	165,75 (69,55-445,23)	0,001**
ST2, нг/мл	41,06 (33,5-50,86)	47,03 (40,73-61,27)	40,17 (33,32-47,67)	0,004**

Примечание: \* — p<0,05, \*\* — p<0,01, Me — медиана, P25-P75 — 25 и 75 квартили.

Сокращения: ЛЖ — левый желудочек, ЛПВП — липопротеиды высокой плотности, ЛПНП — липопротеиды низкой плотности, ОХ — общий холестерин, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ТГ — триглицериды, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, чел. — человек.

регрессионная модель. Статистически значимым считался p<0,05. Статистическая обработка проводилась с применением пакета прикладных программ SPSS 21.

Результаты

Основная доля пациентов, принявших участие в исследовании, имела I или II ФК NYHA, сохранен-

ную ФВ ЛЖ, легкое или умеренное снижение СКФ, факторы сердечно-сосудистого риска (избыточную массу тела или ожирение, табакокурение, дислипидемию). Большинство участников исследования составили мужчины трудоспособного возраста (табл. 1 и 2). Концентрации NT-proBNP оказались выше у пациентов со сниженной ФВ ЛЖ (401,96 пг/мл (151,88-992,14) против 184,12 пг/мл (76,5-479,61) при

**Таблица 3**  
Парное сравнение ROC-кривых

Пары ROC-кривых	Разность AUC	95% ДИ	p
Модель — NT-proBNP	0,162	0,0516-0,272	0,004**
Модель — ST2	0,191	0,0644-0,318	0,003**
NT-proBNP — ST2	0,029	-0,101-0,160	0,659

**Примечание:** \* —  $p < 0,05$ , \*\* —  $p < 0,01$ , Me — медиана, P25-P75 — 25 и 75 квартили.

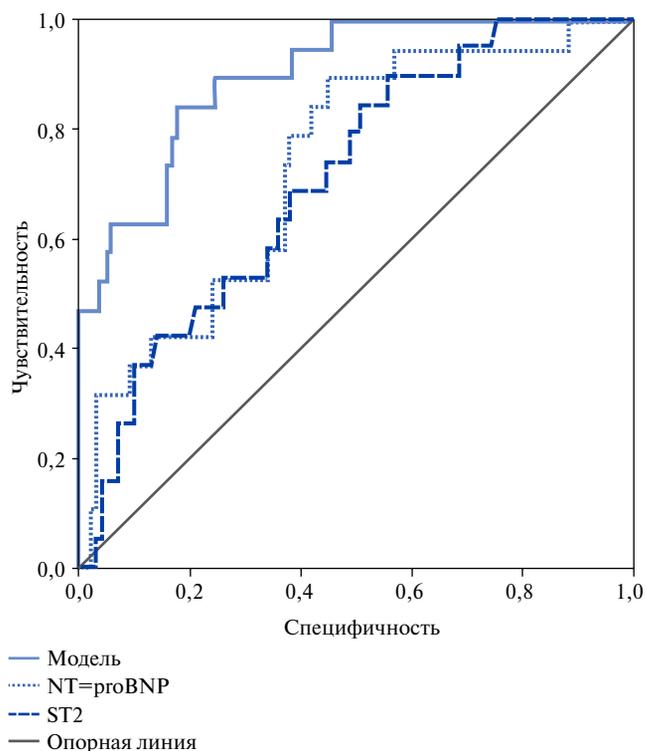
сохраненной ФВ;  $p = 0,006$ ). Более высокие показатели ST2 определялись у пациентов с СКФ  $< 90$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (43,11 нг/мл (35,69-52,65) в сравнении с 34,72 нг/мл (30,16-43,59) при нормальной СКФ;  $p = 0,001$ ). Статистически значимых корреляций между исследуемыми биомаркерами установлено не было.

В течение 9-месячного периода наблюдения летальный исход был зарегистрирован у 2 пациентов, госпитализации по поводу повторных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий имели место у 17 наблюдаемых (9 из них были связаны с нестабильной стенокардией, 5 — с декомпенсацией СН, 2 — с повторным ИМ, 1 — с инсультом); связь была потеряна с 7 пациентами.

Основные клинико-инструментальные и лабораторные показатели в группах представлены в таблицах 1 и 2. У пациентов с повторными сердечно-сосудистыми событиями чаще диагностировались III ФК по NYHA, сниженная ФВ ЛЖ, аневризма ЛЖ, более выраженное нарушение локальной сократимости ЛЖ и поражение коронарного русла по шкале Syntax, чем у пациентов без повторных событий. Пациенты 1-й группы в анамнезе чаще имели инсульты. Различий по полу, возрасту, индексу массы тела, СКФ, липидному профилю выявлено не было. Концентрации исследуемых биомаркеров были статистически значимо выше в группе пациентов с неблагоприятными клиническими исходами.

При последующем ROC-анализе ST2 и NT-proBNP имели AUC, соответственно, 0,709 (95% доверительный интервал (ДИ): 0,593-0,825;  $p = 0,004$ ) и 0,738 (95% ДИ: 0,624-0,853;  $p = 0,001$ ) (рис. 1). Для ST2 и NT-proBNP как предикторов неблагоприятных клинических исходов были определены оптимальные пороговые значения: 43,6 нг/мл и 285 пг/мл, соответственно. Отношение шансов для ST2  $\geq 43,6$  нг/мл составило 2,84 (95% ДИ: 1,1296-7,8454;  $p < 0,05$ ), для NT-proBNP  $\geq 285$  пг/мл — 2,97 (95% ДИ: 1,1733-8,1925;  $p < 0,05$ ).

В итоговую бинарную регрессионную модель риска оказались включены 6 статистически значимых предикторов неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с СН, перенесших ИМ и ЧКВ: ФК NYHA, аневризма ЛЖ, инсульт в анамнезе, СКФ  $< 90$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, ST2 и NT-proBNP. AUC для



**Рис. 1.** ROC-кривые для NT-proBNP, ST2 и логистической регрессионной модели для прогнозирования неблагоприятных сердечно-сосудистых событий после 9-месячного периода наблюдения.

**Примечание:** ST2 AUC = 0,709,  $p = 0,004$ ; NT-proBNP AUC = 0,738,  $p = 0,001$ ; бинарная модель AUC = 0,900,  $p < 0,001$ .

модели составила 0,900 (95% ДИ: 0,832-0,968;  $p < 0,001$ ) (рис. 1), что превосходило по значимости AUC для ST2 и NT-proBNP (табл. 3).

### Обсуждение

В проведенном исследовании мы проанализировали прогностическое значение комбинации NT-proBNP (маркера миокардиального стресса) и ST2 (маркера фиброза миокарда и ремоделирования) в когорте пациентов с СН ишемической этиологии. Оба биомаркера были включены в модель с другими традиционными факторами риска (ФК NYHA, СКФ  $< 90$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, наличие аневризмы ЛЖ и инсульта в анамнезе). AUC составила 0,900, что сопоставимо с предложенными на сегодняшний день прогностическими моделями [2].

Применение в мультимаркерном анализе двух или более биомаркеров из различных патогенетических классов позволяет получить дополнительную прогностическую информацию и представляется рациональной и надежной современной стратегией риск-стратификации пациентов с СН, требующих наиболее пристального внимания [1, 3, 6]. Большинство мультимаркерных подходов включает добавление новых перспективных биомаркеров к хорошо изученным НП [2, 14].

Безусловно, добавление любого биомаркера к принятым моделям риска является дополнительной экономической нагрузкой и, соответственно, должно быть тщательно выверено, подкреплено адекватными статистическими результатами и оправдано с точки зрения ожидаемой клинической пользы.

ST2, являясь членом семейства рецепторов интерлейкина-1, участвует в кардиопротективной сигнальной системе в миокарде, которая играет ключевую роль в регулировании миокардиального ответа на биомеханическую перегрузку в фибробластах и кардиомиоцитах, тем самым контролируя гипертрофию и фиброз [15]. В ряде крупных исследований было показано, что повышение концентрации сывороточного ST2 предсказывает худший прогноз у пациентов с СН [12-14] и пациентов с ИМ [10, 11].

Ky B, et al. (2012) подтвердили значение ST2 как достоверного маркера риска при хронической СН и улучшение прогностической оценки клинической шкалы риска в комбинации с NT-proBNP. В многоцентровом исследовании, в котором принял участие 1141 амбулаторный пациент с систолической СН, риск неблагоприятных исходов был выше при концентрациях ST2  $\geq 36,3$  нг/мл в сравнении с ST2  $< 22,3$  нг/мл (скорректированное отношение рисков составило 1,9 (95% ДИ: 1,3-2,9;  $p=0,002$ )) [14].

В работе Bayes-Genis A, et al. (2015), в которую были включены 1015 пациентов с СН преимущественно ишемической этиологии и со сниженной ФВ ЛЖ, ST2 продемонстрировал долгосрочную стратификацию риска у пациентов с СН при различных концентрациях в сыворотке крови биомаркеров других патогенетических классов. Так, отношение рисков наступления смерти, основанное на концен-

трациях растворимого ST2, составило 1,22 (95% ДИ: 1,08-1,37;  $p=0,001$ ) в верхнем терциле NT-proBNP и 2,02 (95% ДИ: 1,61-2,52;  $p=0,001$ ) в нижнем терциле NT-proBNP [13].

В нашем исследовании приняли участие пациенты с СН, перенесшие ИМ с выполнением ЧКВ, большинство которых составили мужчины относительно молодого возраста, с сохраненной ФВ ЛЖ и без тяжелых коморбидных состояний. Исходные концентрации ST2  $\geq 43,6$  нг/мл и NT-proBNP  $\geq 285$  пг/мл предсказывали повышенный риск негативных сердечно-сосудистых событий. Площадь под ROC-кривой для логистической регрессионной модели, в которую, наряду с другими биохимическими и инструментальными показателями, были включены данные биомаркеры, оказалась больше, чем для каждого из них в отдельности.

### Заключение

В проведенном исследовании повышенные концентрации циркулирующего ST2 и NT-proBNP в сочетании с традиционными факторами риска оказались статистически значимо ассоциированы с развитием неблагоприятных клинических исходов в когорте пациентов с СН, перенесших ИМ.

Несмотря на убедительные данные, подтверждающие прогностическую роль ST2, остаются вопросы по его включению в мультимаркерные панели и необходимости серийных измерений. Дальнейшие исследования ST2 призваны определить место биомаркера в клинических моделях стратификации риска у пациентов с СН и подходе к интенсификации лечения и мониторинга у лиц с высоким сердечно-сосудистым риском.

### Литература

- Braunwald E. Heart failure. JACC Heart Fail 2013; 1 (1): 1-20. DOI: 10.1016/j.jchf.2012.10.002.
- Bayes-Genis A, Richards AM, Maisel AS, et al. Multimarker testing with ST2 in chronic heart failure. Am J Cardiol 2015; 115 (7 Suppl): 76B-80B. DOI: 10.1016/j.amjcard.2015.01.045.
- Chow SL, Maisel AS, Anand I, et al. Role of Biomarkers for the Prevention, Assessment, and Management of Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation 2017; 135 (22): e1054-e1091. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000490.
- SEHF, RSC and RSMSIM national guidelines on CHF diagnostics and treatment (fourth revision). Russian Heart Failure Journal 2013; 81 (7): 379-472. (In Russ.) Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). Журнал Сердечная Недостаточность 2013; 81 (7): 379-472.
- 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Russ J Cardiol 2017; 141 (1): 7-81. (In Russ.) Рекомендации ESC по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности 2016. Российский кардиологический журнал 2017; 141 (1): 7-81. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-1-7-81.
- Villacorta H, Maisel AS. Soluble ST2 Testing: A Promising Biomarker in the Management of Heart Failure. Arq Bras Cardiol 2016; 106 (2):145-52. DOI: 10.5935/abc.20150151.
- Gyöngyösi M, Winkler J, Ramos I, et al. Myocardial fibrosis: biomedical research from bench to bedside. Eur J Heart Fail 2017; 19 (2): 177-91. DOI: 10.1002/ejhf.696.
- Segura AM, Frazier OH, Buja LM. Fibrosis and heart failure. Heart Fail Rev 2014; 19 (2): 173-85. DOI: 10.1007/s10741-012-9365-4.
- Karetnikova VN, Kashtalap VV, Kosareva SN, et al. Myocardial fibrosis: Current aspects of the problem. Ter Arkh 2017; 89 (1): 88-93. (In Russ.) Каретникова В. Н., Кашталап В. В., Косарева С. Н. и др. Фиброз миокарда: современные аспекты проблемы. Терапевтический архив 2017; 89 (1): 88-93. DOI: 10.17116/terarkh201789188-93.
- Yu J, Oh PC, Kim M, et al. Improved early risk stratification of patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention using a combination of serum soluble ST2 and NT-proBNP. PLoS One 2017; 12 (8): e0182829; DOI: 10.1371/journal.pone.0182829.
- Jenkins WS, Roger VL, Jaffe AS. Prognostic Value of Soluble ST2 After Myocardial Infarction: A Community Perspective. Am J Med 2017; 130 (9): 1112.e9-1112.e15. DOI: 10.1016/j.amjmed.2017.02.034.
- Lupón J, de Antonio M, Galán A. Combined use of the novel biomarkers high-sensitivity troponin T and ST2 for heart failure risk stratification vs conventional assessment. Mayo Clin Proc 2013; 88 (3): 234-43. DOI: 10.1016/j.mayocp.2012.09.016.
- Bayes-Genis A, Januzzi JL, Gaggin HK, et al. ST2 pathogenetic profile in ambulatory heart failure patients. J Card Fail 2015; 21 (4): 355-61. DOI: 10.1016/j.cardfail.2014.10.014.
- Ky B, French B, Levy WC, et al. Multiple biomarkers for risk prediction in chronic heart failure. Circ Heart Fail 2012; 5 (2): 183-90. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.111.965020.
- Pascual-Figal DA, Januzzi JL. The biology of ST2: the International ST2 Consensus Panel. Am J Cardiol 2015; 115 (7 S suppl): 3B-7B. DOI: 10.1016/j.amjcard.2015.01.034.

## ВОЗМОЖНЫЙ МЕДИКАМЕНТОЗНЫЙ ПОДХОД К ПРОФИЛАКТИКЕ ПОЗДНИХ РЕЦИДИВОВ ПОСЛЕ КАТЕТЕРНОЙ АБЛАЦИИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ (ПИЛОТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

Татарский Б. А.

**Цель.** Проверка гипотезы, что комбинированное использование блокатора позднего натриевого канала (ранолазин) с агонистом имидазолиновых рецепторов центрального действия (моксонидин) могут редуцировать частоту возникновения рецидивов фибрилляции предсердий (ФП) в позднем постаблационном периоде.

**Материал и методы.** В исследование были включены 30 пациентов в возрасте от 35 до 60 лет (17 мужчин и 13 женщин) после катетерной радиочастотной аблации, проведенной по поводу симптомной, резистентной к антиаритмической терапии пароксизмальной формы ФП. За неделю до плановой процедуры аблации, пациенты получали моксонидин в дозе 0,2 мг/сут. и ранолазин 1000 мг/сут. После вмешательства и до окончания наблюдения (12 мес.) пациенты принимали эти препараты в указанных дозах.

**Результаты.** Из 28-х пациентов, включенных в анализ после 3-месячного "слепого" периода, к окончанию наблюдения осталось 25 больных. Из них у 4 пациентов (16%) регистрировались бессимптомные/малосимптомные рецидивы ФП. У остальных 21 (84%) больных пароксизмы не регистрировались при контрольных осмотрах, включавших длительное мониторирование электрокардиограммы.

**Заключение.** Проведенный анализ данного пилотного исследования показал, что комбинированный прием блокатора поздних натриевых каналов ранолазина и агониста имидазолиновых рецепторов центрального действия моксонидина, является эффективной и безопасной терапией, направленной на снижение поздних постаблационных рецидивов ФП.

**Российский кардиологический журнал 2018, 1 (153): 37–42**

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-1-37-42>

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий, блокаторы поздних натриевых каналов, агонисты имидазолиновых рецепторов.

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

Татарский Б. А. — д.м.н. профессор, зав. НИЛ клинической аритмологии.

Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

[btat@mail.ru](mailto:btat@mail.ru)

АД — артериальное давление, ААП — антиаритмические препараты, ААТ — антиаритмическая терапия, ВНС — вегетативная нервная система, КА — катетерная аблация, КВ — кардиоверсия, ЛВ — легочные вены, ЛП — левое предсердие, ЛЖ — левый желудочек, СР — синусовый ритм, ЧСС — частота сердечных сокращений, ФП — фибрилляция предсердий.

Рукопись получена 23.01.2018

Рецензия получена 24.01.2018

Принята к публикации 31.01.2018

## SUGGESTED CONSERVATIVE APPROACH TO PREVENTION OF LATE RECURRENT ATRIAL FIBRILLATION AFTER CATHETER ABLATION (PILOT STUDY)

Tatarsky B. A.

**Aim.** To workout a hypothesis that combinational usage of late sodium channel blocker ranolazine with imidazoline receptor agonist moxonidine might lead to reduced rate of recurrent atrial fibrillation (AF) in long-term post-ablation period.

**Material and methods.** To the study, 30 patients included, age 35 to 60 y.o. (17 males and 13 females) after catheter radiofrequency ablation for symptomatic, resistant to therapy paroxysmal AF. In a week before the scheduled procedure, patients had been taking moxonidine 0,2 mg per day and ranolazine 1000 mg per day. They continued to take these medications after the procedure for 12 months in the same dosages.

**Results.** Among 28 patients included to the analysis after 3-month blanking period, 25 ended the study. Of those 4 (16%) had non-symptomatic or mild symptomatic recurrent AF. Rest 21 (84%) did not present with paroxysms at control visits with long term ECG monitoring.

**Conclusion.** The analysis of this pilot study showed that combination of the late sodium channels antagonist ranolazine with imidazoline central receptor moxonidine is effective and safe therapy to reduce late post-ablation AF.

**Russ J Cardiol 2018, 1 (153): 37–42**

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-1-37-42>

**Key words:** atrial fibrillation, late sodium channels blockers, imidazoline receptors agonists.

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

Фибрилляция предсердий (ФП) — наиболее распространенная устойчивая аритмия, характеризующаяся повышенной заболеваемостью, смертностью и снижением качества жизни [1]. Несмотря на значимые достижения в понимании электрофизиологических механизмов инициации и поддержания ФП, медикаментозное лечение представляет собой сложную клиническую задачу. Так, существующие фармакологические подходы ограничены умеренной эффективностью антиаритмических препаратов (ААП) и высоким риском развития опасных побоч-

ных осложнений, включающих проаритмические и органо-токсические эффекты. На сегодняшний день катетерная аблация (КА) является рекомендуемым методом лечения симптоматической и резистентной к медикаментозному лечению ФП. В настоящее время применение аблационных методик при лечении ФП становится все более распространенными, а их эффективность и безопасность доказаны в ряде крупных исследований. Установлено, что проведение КА приводит к снижению симптоматики, улучшению качества жизни; снижению объема анти-

аритмической терапии (ААТ), замедлению прогрессирования ФП, снижению риска смерти, возможности полного излечения от ФП [2].

Течение раннего постаблационного периода сопровождается рецидивированием ФП, что является обычным событием и отмечается у 40-50% пациентов [3]. Как правило, после оперативного вмешательства пациенты получают лечение ААП. Снижение частоты рецидивов ФП во время “слепого периода” (blinking period) является клинически важным, поскольку применение ААТ позволяет уменьшить потребность в кардиоверсии (КВ) или госпитализации. Вместе с тем, эффективность такой терапии в раннем постаблационном периоде не снижала в последующем риск поздних рецидивов ФП. Так, в рандомизированном, проспективном исследовании [4] было показано, что применение ААП I и III классов (исключая использование амиодарона), назначаемых в течение 6 недель после КА устьев легочных вен (ЛВ) у пациентов с анамнезом пароксизмальной ФП, снижало частоту раннего рецидивирования тахикардии, длительность эпизодов, частоту госпитализаций и КВ, но не влияло на частоту рецидивирования после 6 мес.

В двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании (AMIO-CATrial), проведенном в Дании [5], было показано, что восьминедельный курс лечения амиодароном после проведенной КА по поводу ФП, не снижал риск рецидивов ФП в последующие 6 мес., за исключением пациентов с персистирующей ФП.

Следует подчеркнуть, что рецидивы аритмии в течение первых трех мес. после аблации отличаются от таковых, возникающих за пределами “слепого” периода. Так, у 60% больных с ранними рецидивами предсердных тахикардий в отдаленном периоде регистрировался устойчивый синусовый ритм (СР) [6]. Представляется, что используемые ААП в идеале должны не только предотвращать ранние рецидивы, но обладать протективным действием в отдаленный период. Учитывая многофакторный генез рецидивов ФП в постаблационном периоде, представляется целесообразным сочетанное использование препаратов антиаритмического профиля и модулирующих автономную дезадаптацию.

Ранолазин первоначально был разработан как антиангинальный препарат, но позже было обнаружено, что благодаря многоканальным блокирующим свойствам также обладает антиаритмическим действием. В недавних проведенных пилотных неконтролируемых исследованиях была показана эффективность блокатора позднего натриевого канала (INaL) ранолазина в различных клинических ситуациях: купирование пароксизмальной ФП [7, 8], облегчение электрической КВ ФП [9], поддержание СР после КВ при персистирующей ФП [10] и профилактике постоперационной ФП [11].

В настоящее время вегетативная нервная система (ВНС) все более понимается как важный показатель предсердного аритмогенеза, помимо традиционных представлений о вагусной и адренергической формах ФП [12]. Последовательная комбинированная симпатическая и вагусная стимуляция чаще всего ответственна за возникновение пароксизмов ФП, чем исключительно симпатическая или парасимпатическая стимуляция. Высказано предположение, что модуляция ВНС, в особенности ее симпатической части, может быть применима при лечении ФП [13].

В ряде исследований были представлены доказательства, что подавление симпатического тонуса приводит к значительному снижению предсердной уязвимости и постаблационных рецидивов. Так, в одном перекрестном исследовании в одной из групп пациентов было показано, что фармакологическая центральная ингибция симпатической нервной системы связана со снижением бремени аритмии у пациентов с пароксизмальной ФП [13]. В другом недавнем исследовании [14] установлено, что применение агониста имидазолиновых рецепторов моксонидина сопровождалось снижением частоты развития поздних рецидивов ФП после аблации устьев ЛВ. Таким образом, можно предположить, что модуляция ВНС может быть перспективной стратегией для защиты миокарда от проаритмических вегетативных влияний и развития электрического, вегетативного и структурного ремоделирования предсердия [15].

Цель данного пилотного исследования — проверка гипотезы, что комбинированное использование ранолазина (блокатор INaL) с моксонидином (агонист имидазолиновых рецепторов центрального действия) могут редуцировать частоту возникновения рецидивов ФП в позднем постаблационном периоде.

### Материал и методы

В данное пилотное исследование были включены 30 пациентов в возрасте от 35 до 60 лет (17 мужчин и 13 женщин) после РЧА, проведенной по поводу симптомной, резистентной к ААТ пароксизмальной формы ФП. В 4 случаях была диагностирована ишемическая болезнь сердца (ИБС), подтвержденная результатами нагрузочных тестов либо данными ранее проведенной коронарографии. В 8 случаях отмечалась ИБС и артериальная гипертензия, в 12 — изолированная систолическая гипертензия, а в остальных случаях заболевание сердечно-сосудистой системы установить не удалось. У трети пациентов основное заболевание сочеталось с obstructивными заболеваниями легких, у половины — сахарным диабетом II типа.

Пациенты исключались из исследования, если в анамнезе регистрировалась синусовая брадикардия, синдром тахи-бради, удлинённый интервал QT или синдром Бругада, данные о предыдущих эпизодах АВ

блокады 2-3 степени, наличие тромба в предсердиях, почечная или печеночная недостаточность, гипокалиемия, любые противопоказания к антикоагулянтной терапии, прием препаратов, удлиняющих интервал QT либо влияющих на метаболизм ранолазина, известная гиперчувствительность к моксонидину или ранолазину, сердечная недостаточность или нарушения функции левого желудочка (ФВ <40%), размер левого предсердия (ЛП) не более 45 мм, болезнь Паркинсона, эпилептические расстройства, глаукома, депрессия или использование антидепрессантов в анамнезе, беременность или лактация, нежелание пациента получать стандартное лечение или отсутствие согласия на участие в исследовании.

Диагноз основного заболевания устанавливался на основании клинического обследования: анализа жалоб пациента и анамнестических сведений, данных физикального обследования, результатов лабораторных и инструментальных методов исследования. Лабораторные методы исследования — клинические анализы крови и мочи, исследование липидного и углеводного обмена, определение острофазовых реакций, кислотно-щелочного состояния, электролитов сыворотки крови, тиреоидных гормонов. При необходимости больные консультировались отоларингологом, невропатологом, эндокринологом для исключения патологии ЛОР-органов, центральной нервной системы, заболеваний желез внутренней секреции. Инструментальные методы исследования сердца включали электрокардиографию (ЭКГ) в 12 стандартных отведениях. Для уточнения патологии клапанного аппарата, определения размеров полостей и толщины стенок сердца, параметров внутрисердечной гемодинамики производилась двухмерная эхокардиография — секторальное сканирование и исследование в М-режиме на аппарате CFM-750 (“Сонотрон”, Германия). Рентгенологическое исследование включало рентгенографию органов грудной клетки, а в ряде случаев применялась спиральная компьютерная томография сердца. Суточное (много-суточное) мониторирование ЭКГ в большинстве случаев производилась с помощью аппарата “Кардиотехника-4000”, (Инкарт, Санкт-Петербург). За неделю до плановой процедуры аблации, пациенты получали моксонидин в дозе 0,2 мг/сут. и ранолазин 1000 мг/сут. После вмешательства и до окончания наблюдения пациенты принимали эти препараты в указанных дозах. Согласно имеющемуся экспертному мнению [3] первые три мес. после вмешательства расценивались как “слепой период”. В случае продолжительности рецидива ФП более 24 часов во время “слепого периода” выполнялась либо фармакологическая, либо электрическая КВ. Использование ААП IС и III классов не допускалось в ходе исследования, за исключением применения амиодарона для фармакологической КВ. При показаниях и последующего

проведения повторной КА пациенты исключались из анализа. Также исключались из исследования пациенты при отмене исследуемых препаратов. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом. Пациенты были проинформированы, что это было “off label” (не по прямому назначению) использование моксонидина и ранолазина. Все пациенты дали информированное согласие на участие в исследовании. Критерием эффективности этого пилотного исследования являлось время до рецидива ФП после “слепого периода”. Эпизоды трепетания предсердий и других предсердных тахикардий по механизму *masco-reentry* также расценивались как рецидив. Оценивались такие критерии безопасности: осложнения при приеме фармакологических препаратов, смерть и госпитализация по всем причинам. Наблюдение за пациентами осуществлялось на контрольных визитах через 3, 6, 12, 24 мес. либо при ухудшении состояния. В ходе визита проводились клиническая оценка и физикальный осмотр, ЭКГ и амбулаторное трехсуточное мониторирование ЭКГ. В случаях появления симптомов, которые могли указывать на аритмию, пациентам также было рекомендовано связываться с исследователем.

### Результаты

Из 30 пациентов, включенных в исследование, во время 3-месячного “слепого” периода у 6 больных (20%) отмечались рецидивы тахиаритмии. Причем, у двух пациентов регистрировалось левопредсердное трепетание предсердий: эти больные подверглись повторной процедуре КА и были исключены из исследования. У остальных — рецидивы ФП были купированы медикаментозной или электрической КВ. Таким образом, 28 пациентов были пригодны для анализа. После окончания “слепого периода” рецидивы ФП выявлены у 5 из 28 пациентов (17,8%): у трех больных через 4 мес. и двух — через 6 мес. Следует отметить, что у одного пациента из трех с рецидивами через 4 мес. отмечалась симптомная ФП. Аналогичная ситуация регистрировалась через 6 мес.: также у одного больного возникла симптомная ФП. В этих случаях потребовалось изменение протекторной терапии (эти больные были исключены из исследования). У остальных трех пациентов на фоне терапии рецидивы возникали реже и протекали без выраженных клинических проявлений. Обращает на себя внимание тот факт, что пациенты с рецидивами ФП были старше, с более высоким индексом массы тела, более высокой частотой числа эпизодов ФП и более высоким уровнем систолического АД до вмешательства. Размер ЛП и фракция выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) были связаны с рецидивом так же, как и нарушение диастолической функции ЛЖ. Небольшое количество пациентов, включенных в исследование, не позволило про-

вести подробный анализ выявленных различий. Согласно операционному протоколу, у пациентов с рецидивами ФП отмечался более широкий объем воздействия (проведение дополнительных линий повреждения в базальных отделах и задней стенке ЛП) во время процедуры КА. При дальнейшем наблюдении у двух больных выявлены рецидивы: в одном случае бессимптомный вариант (зарегистрирован при проведении суточного мониторирования ЭКГ), в другом — симптомное рецидивирование, что послужило причиной повторного вмешательства (пациент выведен из исследования).

Таким образом, из 28 пациентов, включенных в анализ после 3-х месячного “слепого” периода, к окончанию наблюдения осталось 25. Из них у 4 больных (16%) регистрировались бессимптомные/малосимптомные рецидивы ФП. Не исключено, что таких пациентов было больше, поскольку отсутствовала возможность имплантировать постоянный подкожный регистратор ЭКГ на весь период наблюдения. У остальных 21 (84%) больных пароксизмы не регистрировались при контрольных осмотрах, включавших трехсуточное мониторирование ЭКГ. Проведенный анализ безопасности приема ранолазина и моксонидина показал отсутствие смертности, а госпитализация отмечалась в 6 случаях вне связи с проведенным вмешательством (заболевания бронхо-легочной системы, травмы и т.д.).

Серьезные перипроцедуральные осложнения среди 30 пациентов, подвергшихся радиочастотным воздействиям, включали 3 случая (один — транзиторная церебральная ишемическая атака и в двух случаях — “немые” ишемические инсульты, подтвержденные результатами нейровизуализации). Фатальных перипроцедуральных осложнений зарегистрировано не было. Частота негативных проявлений, потенциально связанных с комбинированным приемом ранолазина и моксонидина, была минимальной: у одного пациента отмечалась тошнота, у двух — запоры и в трех случаях — сухость слизистой полости рта. Ни в одном случае не потребовалось отмены препарата. Изменения длительности интервалов PQ, QRS, QTc не регистрировались за весь период наблюдения.

Таким образом, к окончанию исследования отмечалось снижение поздних постаблационных рецидивов ФП на фоне приема комбинированной терапии блокатора поздних натриевых каналов ранолазина и агониста имидазолиновых рецепторов центрального действия моксонидина.

### Обсуждение

Рецидивы, возникающие после проведенной КА, значительно различаются в разные постаблационные периоды. Преходящие эффекты, такие как высокий уровень катехоламинов, замедленное восстановление

постаблационных повреждений и воспалительный процесс, вызванный острым повреждением ткани предсердий, могут способствовать развитию ранней проаритмической среды. Рецидивирование аритмии в отдаленные сроки после аблационных процедур преимущественно вызывается возобновлением проведения в ЛВ. В данной ситуации любой ААП с малой долей вероятности устойчиво подавит рецидивирование аритмии, и предпочитаемой тактикой лечения должно быть стремление к стойкой изоляции всех возобновившихся источников в ЛВ во время повторной процедуры аблации. В клинической практике достаточно большая часть больных остается на ААП при невозможности/нежелании проведения повторного воздействия.

Цель назначения ААП — минимизировать симптомные проявления ФП, уменьшить продолжительность пароксизмов ФП и частоту возникновения. Представляется, что эффективность ААП обусловлена их интегральным влиянием на критические компоненты аритмии, определяемые молекулярными мишенями на уровне клеточных мембран, под которыми понимают многочисленные селективные трансмембранные токи через ионные каналы и насосы [16].

Учитывая изменения в предсердиях в результате электромеханического ремоделирования, возникающего в результате существующей ФП и последствий катетерных вмешательств, значимый интерес представляют антиаритмические эффекты ранолазина как блокатора предсердно-селективных Na каналов. Экспериментально установлено, что ранолазин ингибирует каналы, находящиеся во всех камерах сердца, но с большим эффектом на предсердия, чем на желудочки, что обусловлено различиями в биофизических свойствах мембран кардиомиоцитов. Антиаритмический потенциал ранолазина обусловлен его способностью блокировать быстрые (INa) и медленные (INaL) натриевые токи, быстро активирующийся калиевый ток замедленного выпрямления (IKr), а также поздний кальциевый ток (ICaL). Предполагается, что в пределах дозировок, одобренных для клинического применения (т.е., 500 мг или 1000 мг 2 раза в день), токи, которые наиболее вероятно будут значимо подавляться ранолазином: INa, INaL и IKr в клетках предсердий и INaL и IKr в кардиомиоцитах желудочков при селективном подавлении Na каналов в предсердиях [17].

Основной антиаритмический эффект Na блокаторов главным образом обусловлен подавлением внутриклеточного патологического возбуждения, возникающего вследствие увеличения внутриклеточной перегрузки кальцием (Ca). В то же время, механизм re-entry может дополнительно подавляться за счет удлинения эффективного рефрактерного периода. Следует отметить, что хотя вклад INaL в механизм

патологической возбудимости является ключевым, удлинение эффективного рефрактерного периода зависит главным образом от блокаторов INa. Экспериментальные данные показали ингибирование Na каналов в ЛВ собаки после приема ранолазина, что может приводить к подавлению триггеров, возникающих в ЛВ [18]. Представляется, что ранолазин, вероятно, замедляет проведение между эктопической активностью ЛВ и ЛП, а при достаточной задержке проведения возникает блокада выхода эктопического очага. Это может служить объяснением эффективности использования ранолазина.

Теоретически обоснованным возможно считать сочетание нескольких ААП, действующих на разные конформационные состояния Na каналов. Большинство имеющихся в настоящее время клинических данных получены из небольших исследований с различной методологией. Лишь немногие из них были рандомизированными: сочетанное использование ранолазина и амиодарона для купирования ФП [19] и исследование HARMONY — комбинированное применение низких доз ранолазина и дронедарона у пациентов с пароксизмальной ФП [20].

Другой обоснованной мишенью профилактики рецидивов ФП в постаблационном периоде можно считать вегетативную дезадаптацию, которая является неотъемлемой частью сложного механизма инициации ФП. Традиционный взгляд на роль ВНС в генезе ФП основывался на различии преимущественно вагусной ФП (большинство пациентов с “идиопатической” пароксизмальной ФП и адренергической ФП (чаще у пациентов с заболеваниями сердца). Однако в большинстве случаев пароксизмам ФП предшествует комбинированная перегрузка симпатической и парасимпатической нервной системы. Такая сочетанная активация различных систем ВНС в генезе ФП объясняется тем, что нейротрансмиттеры, высвобождающиеся постганглионарными аксонами одной из частей системы, легко могут действовать на нервные окончания другой. Кроме того, активация периферических отделов одной из частей системы вызывает активность и другого отдела (реципрокная активность, или акцентуированный антагонизм) [21]. Таким образом, пароксизмы ФП обусловлены не изолированной стимуляцией только симпатического либо парасимпатического отделов ВНС, а сочетанной активацией этих отделов.

Как уже отмечалось, возникновению ФП предшествует увеличение активности симпатической нерв-

ной системы с последующей модуляцией преобладания вагусного тонуса. Представляется, что гиперактивность ВНС с неконтролируемым выбросом избыточного количества нейротрансмиттеров лежит в основе изменений, приводящих к укорочению рефрактерности предсердий и снижению порога индуцируемости тахикардии. Следовательно, модуляция ВНС, в особенности ее симпатической части, может иметь потенциальный протекторный антиаритмический эффект при лечении ФП.

Использовавшийся в данном исследовании моксонидин является препаратом центрального действия, ингибирующим симпатическую систему преимущественно посредством стимуляции I-имидазолиновых рецепторов. Препарат, понижая уровень центрального симпатического тонуса, оказывает гемодинамический и метаболический эффекты при минимальной стимуляции альфаадренергических рецепторов. Такая избирательность действия приводит к выраженному уменьшению нежелательных эффектов, ассоциированных с альфаадренергической стимуляцией [22]. Хотя моксонидин является эффективным антигипертензивным препаратом, в проведенном исследовании ни в одном случае не было отмечено снижения АД. Использование моксонидина в данном исследовании не сопровождалось какими-либо значимыми проблемными моментами в отношении безопасности, но ряд пациентов жаловались на сухость во рту.

### Заключение

Проведенный анализ данного пилотного исследования позволяет сделать вывод, что комбинированный прием блокатора поздних натриевых каналов ранолазина и агониста имидазолиновых рецепторов центрального действия моксонидина, является эффективной и безопасной терапией, направленной на снижение поздних постаблационных рецидивов ФП.

Вместе с тем, учитывая, что данное исследование относилось к разряду гипотез-генерирующих, то основная задача состояла в подтверждении/опровержении выдвинутого предположения. С учетом полученных результатов, представляется целесообразным дальнейшие исследования с участием большего числа пациентов в различных популяциях (с наличием или в отсутствие первичных заболеваний сердца) для точной оценки эффективности и безопасности сочетания ранолазина и моксонидина для профилактики поздних рецидивов ФП после радиочастотных воздействий.

### Литература

1. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016; 37 (38): 2893-2962. DOI: 10.1016/j.rec.2016.11.033.
2. January C, Wann L, Alpert J, et al. 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2014; 2: 2071-104. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000040.
3. Calkins H, Kuck K, Cappato R, et al. 2012 HRS/EHRA/ECAS Expert Consensus Statement on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation: recommendations for patient selection, procedural techniques, patient management and follow-up, definitions,

- endpoints, and research trial design. *Europace* 2012; 14: 528-606. DOI: 10.1093/europace/eus027.
4. Peter Leong-Sit P, Roux J-F, Zado E, et al. Antiarrhythmics After Ablation of Atrial Fibrillation (5A Study) *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology* 2011; 4: 11-4. DOI: 10.1161/CIRCEP.110.955393.
  5. Darkner S, Chen X, Hansen J, et al. Recurrence of arrhythmia following short-term oral amiodarone after catheter ablation for atrial fibrillation: A double-blind, randomized, placebo-controlled study (AMIO-CAT trial). *EurHeart J.* 2014; 35 (47): 3356-64. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu354.
  6. Jason G, Khairy P, Verma A, et al. Early Recurrence of Atrial Tachyarrhythmias Following Radiofrequency Catheter Ablation of Atrial Fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2012; 35 (1): 106-16. DOI: 10.1111/j.1540-8159.2011.03256.
  7. Murdock D, Reiffel J, Kahebe J, et al. The conversion of paroxysmal of initial onset of atrial fibrillation with oral ranolazine: implications for "pill in the pocket" approach in structural heart disease. *J Am Coll Cardiol.* 2010; 55: A6. E58.
  8. Tatarsky BA. The use of a blocker of late sodium channels with arresting paroxysmal atrial fibrillation (pilot study) *Russia Heart* 2013; 2:34-40. (In Russ.) Татарский Б.А. Использование блокатора поздних натриевых каналов при купировании фибрилляции предсердий (пилотное исследование). *Сердце.* 2013; 2: 34-40. DOI: 10.18087/rhj.2013.2.1740.
  9. Murdock D, Kaliebe J, Larrain G. The use of ranolazine to facilitate electrical cardioversion in cardioversion-resistant patients: A case series. *Pacing Clin Electrophysiol* 2012; 35: 302-7. DOI: 10.1111/j.1540-8159.2011.03298.
  10. Tatarsky BA. Protector therapy of atrial fibrillation by the blocker of late sodium channels (pilot study) *Russia Heart* 2014; 2: 48-53. (In Russ.) Татарский Б.А. Протекторная терапия фибрилляции предсердий блокатором поздних натриевых каналов (пилотное исследование) *Сердце.* 2014; 2: 48-53. DOI: 10.18087/rhj.2014.2.1873.
  11. Miles R, Passman R, Murdock D. Comparison of effectiveness and safety of ranolazine versus amiodarone for preventing atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 2011; 108: 673-6. DOI: 10.1016/j.amjcard.2011.04.017.
  12. Chen P, Tan A. Autonomic nerve activity and atrial fibrillation. *Hart Rhythm.* 2007; 4 (3 suppl): S61-S64. DOI: 10.1016/j.hrthm.2006.12.006.
  13. Shen M, Zipes D. Role of the autonomic nervous system in modulating cardiac arrhythmias. *Circ Res.* 2014; 114: 1004-21. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.113.302549.
  14. Deftereos S, Giannopoulos G, Kossvakakis C, et al. Effectiveness of moxonidine to reduce atrial fibrillation burden in hypertensive patients. *Am J Cardiol.* 2013; 112: 684-7. DOI: 10.1016/j.amjcard.2013.04.049.
  15. Giannopoulos G, Kossvakakis C, Efremidis M, et al. Central Sympathetic Inhibition to Reduce Postablation Atrial Fibrillation Recurrences in Hypertensive Patients A Randomized, Controlled Study. *Circulation* 2014; 130: 1346-52. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.010999.
  16. Kirchhof P, Bax J, Blomstrom-Lundquist C, et al. Early and comprehensive management of atrial fibrillation: executive summary of the proceedings from the 3rd AFNET-EHRA consensus conference "Research perspectives in AF". *EurHeart J.* 2009; 24: 2969-77. DOI: 10.1093/eurheartj/ehp235.
  17. Antzelevitch C, Burashnikov A, Sicouri S. Electrophysiologic basis for the antiarrhythmic actions of ranolazine. *Heart Rhythm.* 2011; 8: 1281-90. DOI: 10.1016/j.hrthm.2011.03.045.
  18. Shryock J, Antzelevitch C, Belardinelli L, et al. The arrhythmogenic consequences of increasing late INa in the cardiomyocyte. *Cardiovasc Res.* 2013; 99 (4): 600-11. DOI: 10.1093/cvr/cvt145.
  19. Koskinas K, Fragakis N, Katritsis D, et al. Ranolazine enhances the efficacy of amiodarone for conversion of recent-onset atrial fibrillation. *Europace* 2014; 16: 973-9. DOI: 10.1093/europace/eut407.
  20. Reiffel J, Camm J, Belardinelli L, et al. The HARMONY Trial: Combined Ranolazine and Dronedarone in the Management of Paroxysmal Atrial Fibrillation: Mechanistic and Therapeutic Synergism. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2015; 8 (5): 1048-56. DOI: 10.1161/CIRCEP.115.002856.
  21. Berkowitsch A, Neumann T, Kuniss M, et al. Therapy with rennin-angiotensin system blockers after pulmonary vein isolation in patients with atrial fibrillation: who is a responder? *PACE.* 2010; 33: 1101-11. DOI: 10.1111/j.1540-8159.2010.02769.
  22. Edwards L, Brown-Bryan T, McLean L, et al. Pharmacological properties of the central antihypertensive agent, moxonidine. *Cardiovasc Ther.* 2012; 30: 199-208. DOI: 10.1111/j.1755-5922.2011.00268.x.

## ВКЛАД ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА В РАЗВИТИЕ АРТЕРИАЛЬНОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Чернявина А. И., Суровцева М. В.

**Цель.** Изучить клинико-генетические характеристики пациентов с множественными факторами сердечно-сосудистого риска в зависимости от наличия артериальной гипертонии (АГ) и выраженности истинной артериальной жесткости.

**Материалы и методы.** В исследование было включено 330 пациентов трудоспособного возраста с множественными факторами сердечно-сосудистого риска на одном из предприятий г. Перми. Среднее количество факторов риска  $5,25 \pm 1,04$ . Средний возраст составил  $46,67 \pm 8,46$  лет. Среди обследованных 205 (62,12%) мужчин и 125 (37,88%) женщин. У 177 (53,6) больных была зарегистрирована АГ 1-3 степени. Всем пациентам проводилась оценка генотипов по маркерам *AGT* Thr174Met rs4762, *GNB3* C825T rs5443, *MTHFR* C677T rs1801133, *MTRR* Ile22Met rs1801394, *ApoE* Cys130Arg rs 429358, *PPAR $\alpha$*  G/C rs4253778; объемная сфигмоплетизмография с оценкой индекса CAVI1. В первой части исследования пациенты были разделены на две группы в зависимости от наличия или отсутствия АГ. Во второй части — по уровню индекса CAVI1 на три подгруппы: 1-я подгруппа — пациенты без поражения артерий и индексом CAVI1 < 8, 2-я подгруппа — пациенты с пограничным поражением артерий и индексом CAVI1 8-8,9; 3-я подгруппа — пациенты с выраженным поражением артерий и индексом CAVI1 > 9.

**Результаты.** Среди пациентов с пограничным поражением артерий как при наличии АГ, так и без нее, наиболее значимыми являются генотипы C/T и ТТ полиморфизма Thr174Met rs4762 гена *AGT*, генотипы C/T и T/T полиморфизма C825T rs5443 гена *GNB3*, генотипы C/T и T/T полиморфизма C677T rs1801133 гена *MTHFR*, а также генотипы G/C полиморфизма G/C rs4253778 гена *PPAR $\alpha$* . При этом у пациентов с уровнем CAVI1 > 9 также вне зависимости от наличия АГ значимыми были генотипы C/T и ТТ полиморфизма Thr174Met rs4762 гена *AGT*, генотипы C/T и T/T полиморфизма C677T rs1801133 гена *MTHFR*, генотипы A/G и G/G полиморфизма Ile22Met rs1801394 гена *MTRR*, а также генотип G/C и C/C полиморфизма G/C rs4253778 гена *PPAR $\alpha$* . Наличие АГ без поражения органов-мишеней ассоциируется с наличием генотипа C/T полиморфизма гена *GNB3*, генотипа T/T полиморфизма гена *MTHFR*, а также генотипы G/C и C/C полиморфизма гена *PPAR $\alpha$* . Корреляционный анализ выявил средней степени зависимости прямую взаимосвязь между индексом CAVI1 и наличием полиморфизма генов *AGT* ( $r=0,35$ ;  $p=0,022$ ), *GNB3* ( $r=0,43$ ;  $p=0,029$ ), *MTHFR* ( $r=0,42$ ;  $p=0,002$ ), *MTRR* ( $r=0,43$ ;  $p=0,025$ ), *PPAR $\alpha$*  ( $r=0,39$ ;  $p=0,036$ ). Связь с индексом CAVI1 и полиморфизмом гена *ApoE* не была достоверной.

**Заключение.** Результаты работы свидетельствуют о том, что формирование сердечно-сосудистого риска и развитие артериальной жесткости зависит не только от уровня АД, но и от особенностей генотипа пациента. Представленные данные показали, что определенные генотипы могут рассматриваться как ранние маркеры сердечно-сосудистого риска и поражения артерий как у пациентов с АГ, так и без нее.

Российский кардиологический журнал 2018, 1 (153): 43–50  
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-1-43-50>

**Ключевые слова:** полиморфизмы генов, артериальная гипертензия, артериальная жесткость, индекс CAVI1.

ФГБОУ ВО Пермский государственный медицинский университет им. академика Е. А. Вагнера Минздрава России, Пермь, Россия.

Чернявина А. И.\* — к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней № 2, Суровцева М. В. — д.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней № 2.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):  
 anna\_chernyavina@list.ru

АГ — артериальная гипертония, АД — артериальное давление, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССР — сердечно-сосудистый риск, CAVI1 — сердечно-лодыжечно-сосудистый индекс, *AGT* — ангиотензиноген (angiotensinogen), *GNB3* —  $\beta 3$  субъединица гуанин нуклеотид-связывающего белка (Guanine Nucleotide-Binding protein subunit  $\beta 3$ ), *MTHFR* — метилентетрагидрофолатредуктаза (methylene tetrahydrofolate reductase), *MTRR* — метионин-синтаза-редуктаза (methionine synthase reductase), *ApoE* — аполипопротеин E (apolipoprotein E), *PPAR $\alpha$*  —  $\alpha$ -рецептор, активирующий пролиферацию пероксисом (peroxisome proliferator-activated receptor  $\alpha$ ).

Рукопись получена 08.02.2018

Рецензия получена 11.02.2018

Принята к публикации 12.02.2018

## IMPACT OF POLYMORPHISM OF CARDIOVASCULAR RISK GENES ON ARTERIAL REMODELLING DEVELOPMENT DEPENDING ON PRESENCE OF SYSTEMIC HYPERTENSION

Chernyavina A. I., Surovtseva M. V.

**Aim.** To investigate on clinical and genetic characteristics of patients with multiple cardiovascular risk factors depending on the presence or absence of arterial hypertension (AH) and severity of pure arterial stiffness.

**Material and methods.** To the study, 330 patients of economically active age were included, with multiple cardiovascular risk factors at one of Perm city factories. Mean number of the risk factors  $5,25 \pm 1,04$ . Mean age  $46,67 \pm 8,46$  y.o. Among the participants 205 (62,12%) males and 125 (37,88%) females. In 177 (53,6) there was AH of grade 1-3 diagnosed. All participants underwent genotype assessment by the markers *AGT* Thr174Met rs4762, *GNB3* C825T rs5443, *MTHFR* C677T rs1801133, *MTRR* Ile22Met rs1801394, *ApoE* Cys130Arg rs 429358, *PPAR $\alpha$*  G/C rs4253778; volume sphygmoplethysmography with the CAVI1 measurement. In the first part of the study, patients were selected to 2 groups according to AH presence. In the second part — by CAVI1 level, selected to 3 subgroups: 1st subgroup — no lesion of arteries and CAVI1 < 8, 2nd subgroup — borderline arteries lesion and CAVI1 8-8,9; 3rd subgroup — serious arteries lesion and CAVI1 > 9.

**Results.** Among the patients with borderline arteries lesion with AH or with none, the most significant are genotypes C/T and TT of polymorphism Thr174Met rs4762

gene *AGT*, genotypes C/T and T/T of polymorphism C825T rs5443 gene *GNB3*, genotypes C/T and T/T of polymorphism C677T rs1801133 gene *MTHFR*, and genotypes C/C of polymorphism G/C rs4253778 gene *PPAR $\alpha$* . In patients with the CAVI1 > 9 also, regardless of AH presence, were significant the C/T and TT polymorphism Thr174Met rs4762 of gene *AGT*, genotypes C/T and T/T polymorphism C677T rs1801133 gene *MTHFR*, genotypes A/G and G/G of polymorphism Ile22Met rs1801394 gene *MTRR*, and genotype G/C and C/C polymorphism G/C rs4253778 gene *PPAR $\alpha$* . Presence of AH with no target organ lesion is associated with C/T polymorphism of the gene *GNB3*, genotype T/T polymorphism of gene *MTHFR*, and genotypes G/C and C/C of gene polymorphism *PPAR $\alpha$* . Correlational analysis showed moderate direct correlation of CAVI1 and polymorphism of the genes *AGT* ( $r=0,35$ ;  $p=0,022$ ), *GNB3* ( $r=0,43$ ;  $p=0,029$ ), *MTHFR* ( $r=0,42$ ;  $p=0,002$ ), *MTRR* ( $r=0,43$ ;  $p=0,025$ ), *PPAR $\alpha$*  ( $r=0,39$ ;  $p=0,036$ ). Relation with CAVI1 and gene polymorphism *ApoE* was not significant.

**Conclusion.** The study witness on the fact that cardiovascular risk shaping and the development of arterial stiffness depend not only on blood pressure level, but patient's genotype. The data showed that some definite genotypes can be regarded

as early markers of cardiovascular risk and arteries lesion in AH patients, and in no AH as well.

**Russ J Cardiol 2018, 1 (153): 43–50**

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-1-43-50>

Всемирная организация здравоохранения обозначила одну из главных проблем современности — высокий риск заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [1]. Одним из главных направлений решения этой проблемы является первичная профилактика, направленная на раннее выявление и коррекцию факторов сердечно-сосудистого риска (ССР) [2].

Важность генетической детерминации подтверждена при артериальной гипертонии (АГ) и не вызывает сомнений. Известно, что отягощенная наследственность увеличивает риск развития АГ примерно в 4 раза [3]. Однако вклад полиморфизма генов в формирование и прогрессирование других факторов ССР, таких как ожирение, дислипидемия, нарушение толерантности к глюкозе и других, носит дискуссионный характер. Эти маркеры не включены ни в одну шкалу оценки ССР. Нет данных о том, насколько возрастает или меняется ССР у обследуемых при наличии определенных полиморфизмов ряда генов [4].

Артериальная жесткость как критерий поражения артерий при АГ регламентирован во всех рекомендательных документах на основании больших рандомизированных клинических исследований и мета-анализов. Интерпретация данных об артериальной жесткости у больных без повышения давления при наличии других факторов ССР требует учета клинических характеристик пациентов, которые включают не только возраст, распространенность сопутствующих заболеваний, использование лекарств, образ жизни, но и генетические факторы [5, 6]. Кроме того, артериальная жесткость является и доказанным фактором риска развития и прогрессирования ССЗ. Один из обсуждаемых вопросов в этом аспекте касается выбора приоритета первичности: генетическая детерминированность артериальной жесткости или ее развитие следует рассматривать как следствие воздействия ряда эндо- и экзогенных факторов [7]. Хотя многие исследования показали, что артериальная жесткость умеренно наследуется, генетические факторы, способствующие артериальной жесткости, в основном до конца неизвестны. Кроме того, исследования в популяциях пациентов с АГ или атеросклерозом могут переоценить влияние генетических вариантов на артериальную жесткость [8].

Для максимальной валидности полученных данных об истинной артериальной жесткости рекомендован в качестве критерия сердечно-лодыжечно-сосудистый индекс (CAVI), который не зависит

**Key words:** genes polymorphism, arterial hypertension, arterial stiffness, index CAVI.

E. A. Wagner Perm State Medical University of the Ministry of Health, Perm, Russia.

от АД во время измерений и отражает жесткость артериального русла от аорты до лодыжки [9, 10]. Кроме того, имеются данные об индексе CAVI, как о предикторе сердечно-сосудистых событий [11].

Таким образом, определение вклада полиморфизма генов в формирование ССР и их роль в развитие неблагоприятной перестройки артерий у больных с АГ и без повышения АД является актуальной задачей первичной профилактики ССЗ, решение которой может предложить для клинической практики особые алгоритмы контроля факторов ССР на фоне определенной генетической детерминированности. Целью исследования явилось изучение клинико-генетических характеристик пациентов с множественными факторами ССР в зависимости от наличия АГ и выраженности истинной артериальной жесткости.

#### Материал и методы

В исследование было включено 330 пациентов трудоспособного возраста с множественными факторами ССР на одном из предприятий г. Перми. Среднее количество факторов риска  $5,25 \pm 1,04$ . Средний возраст составил  $46,67 \pm 8,46$  лет. Среди обследованных 205 (62,12%) мужчин и 125 (37,88%) женщин. У 177 (53,6) больных была зарегистрирована АГ 1-3 степени.

Диагноз гипертонической болезни был верифицирован в соответствии с Российскими (2010) и Европейскими рекомендациями (2013).

В исследование не включались пациенты со вторичной АГ, поражением органов-мишеней, за исключением поражения артерий, ассоциированных с клиническими состояниями, онкологическими и другими заболеваниями, требующими специфического лечения и наблюдения, острыми воспалительными и инфекционными заболеваниями; психическими заболеваниями, препятствующими подписанию информированного согласия и дальнейшему адекватному контакту с больным в период обследования.

Всем обследованным проводилась антропометрия с измерением роста, веса, окружности талии (ОТ), производился расчет индекса массы тела (ИМТ). При опросе фиксировались данные об образе жизни, характере питания, уровне физической нагрузки, наследственности, сопутствующей патологии и лекарственной терапии АГ и дислипидемии. Всем пациентам определялись показатели липидного спектра.

Также проводилась оценка генотипов по маркерам *AGT* Thr174Met rs4762, *GNB3* C825T rs5443, *MTHFR* C677T rs1801133, *MTRR* Ile22Met rs1801394,

Таблица 1

## Клинико-anamnestическая характеристика пациентов в зависимости от наличия АГ (n=330)

Показатель	Пациенты с АГ (n=177)	Пациенты без АГ (n=153)	p
Пол, абс. м/ж	119/58	87/66	0,397
Возраст, лет	50,57±5,94	49,76±7,36	0,270
Курение, абс./%	17/9,60%	27/17,65%	0,087
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	29,67±8,34	30,76±4,17	0,144
ОТ, см	86,54±15,91	88,56±14,65	0,234
Избыточное употребление соли	78/44,07%	82/53,59%	0,358
Низкая физическая активность	134/75,71%	127/83,01%	0,637
СД, абс./%	22/12,43%	9/5,88%	0,096
ХОБЛ, абс./%	2/1,13%	0/0%	0,549

**Сокращения:** ИМТ — индекс массы тела, ОТ — окружность талии, СД — сахарный диабет, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких.

*ApoE* Cys130Arg rs 429358, *PPARα* G/C rs4253778. Определялись следующие генотипы: для гена *AGT* — C/C, C/T, T/T; для гена *GNB3* — C/C, C/T, T/T; для гена *MTHFR* — C/C, C/T, T/T; для гена *MTRR* — A/A, A/G, G/G; для гена *ApoE* — T/T, T/C, C/C; для гена *PPARα* — G/G, G/C, C/C. Для анализа использовали геномную ДНК, выделенную из венозной крови. Полиморфизм генов тестировали с помощью ПЦР в реальном времени на системе “CFX 96 TOUCH” производства “Bio-Rad Laboratories”, США.

С целью оценки структуры и функции сосудистой стенки всем пациентам была проведена объемная сфигмоплетизмография на приборе VaSera VS-1000 (Fucuda Denshi, Япония). Аппарат измеряет и автоматически регистрирует АД осциллометрическим методом, имеющим высокую корреляцию с доплеровской методикой измерения; снимали плетизмограммы на 4 конечностях (с помощью манжет); проводили электрокардиографию и фонокардиографию. Определялся сердечно-лодыжечно-сосудистый индекс (CAVI1).

Статистическую обработку полученных результатов осуществляли при помощи программы STATISTICA 10.0. Для количественных признаков были рассчитаны среднеарифметическое значение (M) ± стандартное отклонение (SD) или медиана с нижним и верхним квартилем (Me [LQ;UQ]). Для качественных признаков были рассчитаны абсолютная частота проявления признака (количество обследованных), частота проявления признака в процентах (%). Анализ вида распределения осуществлен с использованием критерия Шапиро-Уилка. Для статистического анализа использовали непараметрические методы в связи с ненормальным распределением: для количественных показателей — критерий Манна-Уитни; для качественных показателей — критерий  $\chi^2$ . Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы, свидетельствующий об отсутствии значимых различий, принимали равным  $p < 0,05$ . При многогрупповом сравнении количе-

ственных показателей при ненормальном распределении — использовался критерий Крускала-Уоллиса. При сравнении качественных показателей применялся критерий  $\chi^2$ . В качестве уровня достоверности нулевой гипотезы при сравнении трех независимых групп данных была принята  $p < 0,017$ .

### Результаты

С целью оценки вклада полиморфизма генов в формирование ССР все пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от наличия или отсутствия АГ. 1-ю группу составили 177 (53,6%) пациентов с АГ, 2-ю группу — 153 (46,4%) пациента без АГ. Пациенты в группах достоверно не отличались по возрасту, полу, количеству курильщиков, сопутствующей патологии, ИМТ, ОТ и другим факторам риска (табл. 1).

Также пациенты достоверно не отличались в группах по уровню систолического и диастолического АД. Это связано с тем, что в 1-й группе пациенты получали антигипертензивную терапию, а пациенты 2-й группы изначально не имели повышения АД.

При оценке показателей липидного спектра также не выявлено достоверных различий между группами, 36,6% больных с дислипидемией принимали статины.

При оценке генотипов было найдено, что группы достоверно отличались по частоте встречаемости полиморфизма гена *GNB3* по генотипу C/T и гена *PPARα* по генотипу C/C, а также гена *MTHFR* по генотипам C/T и T/T (табл. 2).

Для оценки роли полиморфизма генов в формировании ССР у больных с артериальной жесткостью независимо от уровня АД пациенты в каждой группе были разделены на 3 подгруппы по уровню индекса CAVI1. 1-ю подгруппу составляли пациенты без поражения артерий и индексом CAVI1 < 8, 2-ю подгруппу — пациенты с пограничным поражением артерий и индексом CAVI1 8-8,9; 3-ю группу — пациенты с выраженным поражением артерий и индексом CAVI1 > 9. Распределение пациентов в группе с АГ

Таблица 2

Частота встречаемости полиморфизма генов у пациентов в зависимости от наличия АГ (n=330)

Полиморфизм гена	Генотип	Пациенты с АГ (n=177)	Пациенты без АГ (n=153)	p	P <sub>mg</sub>
AGT, абс./%	C/C	128/72,31%	111/72,55%	0,947	0,663
	C/T	48/27,12%	38/24,84%	0,811	
	T/T	1/0,57%	4/2,61%	0,103	
GNB3, абс./%	C/C	47/26,56%	83/54,25%	0,001	0,002
	C/T	105/59,32%	54/35,29%	0,012	
	T/T	25/14,12%	16/10,46%	0,469	
MTHFR, абс./%	C/C	83/46,89%	92/60,13%	0,217	<0,001
	C/T	13/7,35%	50/32,68%	<0,001	
	T/T	81/45,76%	11/7,19%	<0,001	
MTRR, абс./%	A/A	51/28,81%	46/30,07%	0,946	0,464
	A/G	51/28,81%	56/36,60%	0,335	
	G/G	75/42,37%	51/33,33%	0,305	
ApoE, абс./%	T/T	139/78,53%	111/72,55%	0,699	0,883
	T/C	35/19,77%	38/24,84%	0,452	
	C/C	3/1,69%	4/2,61	0,855	
PPARA, абс./%	G/G	136/76,84%	140/91,50%	0,323	0,003
	G/C	29/16,38%	12/7,84%	0,056	
	C/C	12/6,78%	1/0,65%	0,014	

Таблица 3

Частота встречаемости полиморфизма гена GNB3 (абс./%) у пациентов в зависимости от уровня CAVI1 (n=330)

CAVI1 <8					
Генотип	Пациенты с АГ (n=131)	Пациенты без АГ (n=134)	p	P <sub>mg</sub>	
C/C	33/25,19%	77/57,46%	<0,001	0,003	<0,001
C/T	89/67,94%	47/35,08%	0,949		
T/T	9/6,87%	10/7,46%	0,175		
CAVI1 8-8,9					
Генотип	Пациенты с АГ (n=26)	Пациенты без АГ (n=10)	p	P <sub>mg</sub>	
C/C	25/96,15%	6/60,00%	0,604	0,453	0,046
C/T	1/3,85%	2/20,00%	0,175		
T/T	0/0%	2/20,00%	0,366		
CAVI1 >9					
Генотип	Пациенты с АГ (n=20)	Пациенты без АГ (n=9)	p	P <sub>mg</sub>	
C/C	5/25,00%	0/0%	0,366	0,890	0,012
C/T	15/75,00%	5/55,56%	0,036		
T/T	0/0%	4/44,44%			

представлено следующим образом: 1-я подгруппа — 131 пациент (74,01%), 2-я подгруппа — 26 пациентов (14,69%), 3-я подгруппа — 20 пациентов (11,30%). Пациенты без наличия АГ в зависимости от степени поражения артерий были распределены таким образом: 1-я подгруппа — 134 пациента (87,58%), 2-я подгруппа — 10 пациентов (6,54%), 3-я подгруппа — 9 пациентов (5,88%).

При сравнении выделенных по CAVI1 подгрупп, между группами с АГ и без нее пациенты достоверно не различались по возрасту, полу, количеству курильщиков, сопутствующей патологии, ИМТ, ОТ, показателям липидного спектра.

При оценке генотипов были выявлены следующие данные. Пациенты во всех трех подгруппах достоверно не отличались по частоте встречаемости полиморфизма гена AGT. Частота встречаемости полиморфизма в гетеро- и гомозиготной формах была сопоставима в подгруппах с пограничным и выраженным поражением артерий вне зависимости от наличия АГ.

При оценке частоты встречаемости генотипов полиморфизма гена GNB3 оказалось, что пациенты отличались в подгруппе без поражения артерий с достоверно большей частотой встречаемости генотипа C/T у пациентов с АГ (табл. 3). В подгруппе с индексом CAVI1 >9 частота встречаемости генотипа

Таблица 4

Частота встречаемости полиморфизма гена *MTHFR* (абс./%) у пациентов в зависимости от уровня *CAVI1* (n=330)

CAVI1<8				
Генотип	Пациенты с АГ (n=131)	Пациенты без АГ (n=134)	p	p <sub>mg</sub>
C/C	47/35,88%	78/58,21%	0,037	<0,001
C/T	3/2,29%	50/37,31%	<0,001	
T/T	81/61,83%	6/4,48%	<0,001	
CAVI18-8,9				
Генотип	Пациенты с АГ (n=26)	Пациенты без АГ (n=10)	p	p <sub>mg</sub>
C/C	22/84,62%	7/70,00%	0,962	0,030
C/T	4/15,38%	0/0%	0,543	
T/T	0/0%	3/30,00%	0,056	
CAVI1>9				
Генотип	Пациенты с АГ (n=20)	Пациенты без АГ (n=9)	p	p <sub>mg</sub>
C/C	14/70,00%	7/77,78%	0,893	0,086
C/T	6/30,00%	0/0%	0,285	
T/T	0/0%	2/22,22%	0,227	

Таблица 5

Частота встречаемости полиморфизма гена *MTRR* (абс./%) у пациентов в зависимости от уровня *CAVI1* (n=330)

CAVI1<8				
Генотип	Пациенты с АГ (n=131)	Пациенты без АГ (n=134)	p	p <sub>mg</sub>
A/A	30/22,90%	43/32,09%	0,258	0,060
A/G	40/30,53%	51/38,06%	0,435	
G/G	61/46,57%	40/29,85%	0,078	
CAVI18-8,9				
Генотип	Пациенты с АГ (n=26)	Пациенты без АГ (n=10)	p	p <sub>mg</sub>
A/A	21/80,77%	3/70,00%	0,277	<0,001
A/G	5/19,23%	0/0%	0,424	
G/G	0/0%	7/30,00%	0,002	
CAVI1>9				
Генотип	Пациенты с АГ (n=20)	Пациенты без АГ (n=9)	p	p <sub>mg</sub>
A/A	0/0%	0/0%	1,000	0,423
A/G	6/30,00%	5/55,56%	0,629	
G/G	14/70,00%	4/44,44%	0,748	

T/T была достоверно выше у пациентов без АГ. В подгруппе с пограничным поражением артерий частота встречаемости достоверно не отличалась по всем генотипам.

Частота встречаемости полиморфизма гена *MTHFR* была сопоставима в подгруппах с пограничным и выраженным поражением артерий как у пациентов с АГ, так и без нее (табл. 4). При этом, среди пациентов без АГ в подгруппе без поражения артерий была достоверно выше частота встречаемости генотипа C/T, тогда как генотип T/T достоверно чаще встречался у пациентов с АГ.

При оценке частоты встречаемости генотипов полиморфизма гена *MTRR* было выявлено, что пациенты в подгруппе с поражением артерий вне зависимости от наличия АГ имели одинаковую частоту встречаемости полиморфизма в гетеро-

и гомозиготной формах (табл. 5). В подгруппе с пограничным поражением артерий частота встречаемости генотипа G/G была достоверно выше у пациентов без АГ.

Частота встречаемости полиморфизма гена *ApoE* как у пациентов с АГ, так и без нее была сопоставима в подгруппах с пограничным поражением артерий и без него (табл. 6). При этом, среди пациентов без АГ в подгруппе с выраженным поражением артерий была достоверно выше частота встречаемости генотипа C/C.

Пациенты в подгруппах с поражением артерий достоверно не отличались по частоте встречаемости генотипов полиморфизма гена *PPARα* (табл. 7). Частота встречаемости полиморфизма в гетеро- и гомозиготной формах была достоверно выше у пациентов с АГ в подгруппе без поражения артерий.

Таблица 6

Частота встречаемости полиморфизма гена *ApoE* (абс./%) у пациентов в зависимости от уровня *CAVI1* (n=330)

CAVI1<8				
Генотип	Пациенты с АГ (n=131)	Пациенты без АГ (n=134)	p	p <sub>mg</sub>
T/T	100/76,34%	106/79,10%	0,921	0,502
T/C	28/21,37%	28/20,90%	0,944	
C/C	3/2,29%	0/0%	0,246	
CAVI1 8-8,9				
Генотип	Пациенты с АГ (n=26)	Пациенты без АГ (n=10)	p	p <sub>mg</sub>
T/T	5/19,23%	5/50,00%	0,345	0,244
T/C	15/57,69%	5/50,00%	0,928	
C/C	6/23,08%	0/0%	0,336	
CAVI1>9				
Генотип	Пациенты с АГ (n=20)	Пациенты без АГ (n=9)	p	p <sub>mg</sub>
T/T	18/90,00%	0/0%	0,025	<0,001
T/C	2/10,00%	5/55,56%	0,125	
C/C	0/0%	4/44,44%	0,036	

Таблица 7

Частота встречаемости полиморфизма гена *PPARα* (абс./%) у пациентов в зависимости от уровня *CAVI1* (n=330)

CAVI1<8				
Генотип	Пациенты с АГ (n=131)	Пациенты без АГ (n=134)	p	p <sub>mg</sub>
G/G	100/76,34%	127/94,78%	0,271	<0,001
G/C	23/17,56%	7/5,22%	0,008	
C/C	8/6,10%	0/0%	0,014	
CAVI1 8-8,9				
Генотип	Пациенты с АГ (n=26)	Пациенты без АГ (n=10)	p	p <sub>mg</sub>
G/G	18/69,24%	10/100,00%	0,683	0,358
G/C	4/15,38%	0/0%	0,543	
C/C	4/15,38%	0/0%	0,543	
CAVI1>9				
Генотип	Пациенты с АГ (n=20)	Пациенты без АГ (n=9)	p	p <sub>mg</sub>
G/G	18/90,00%	4/44,44%	0,472	0,031
G/C	2/10,00%	5/55,56%	0,125	
C/C	0/0%	0/0%	1,000	

При проведении корреляционного анализа выявлена средней степени зависимости прямая взаимосвязь между индексом *CAVI1* и наличием полиморфизма генов *AGT* ( $r=0,35$ ;  $p=0,022$ ), *GNB3* ( $r=0,43$ ;  $p=0,029$ ), *MTHFR* ( $r=0,42$ ;  $p=0,002$ ), *MTRR* ( $r=0,43$ ;  $p=0,025$ ), *PPARα* ( $r=0,39$ ;  $p=0,036$ ). Связь с индексом *CAVI1* и полиморфизмом гена *ApoE* не была достоверной.

### Обсуждение

Одним из наиболее часто встречающихся и клинически значимых неблагоприятных вариантов гена *AGT* в европеоидных популяциях является полиморфизм Thr174Met (rs4762). Он существенно повышает уровень *AGT* и расценивается как фактор риска развития АГ [12]. Однако опубликованный в последние годы мета-анализ не показал достовер-

ной связи между полиморфизмом T174M гена *AGT* и развитием АГ в азиатских или европейских популяциях [13]. Аналогичные данные были получены и в нашем исследовании. Также известно, что повышенный уровень экспрессии гена *AGT* и связанное с ним увеличение активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы приводят к сосудистому ремоделированию и, соответственно, к повышению артериальной жесткости [5]. Вопрос о связи артериальной жесткости и полиморфизма *AGT* остается малоизученным. Наше исследование показало, что частота встречаемости полиморфизма гена *AGT* одинакова у пациентов с поражением артерий вне зависимости от наличия АГ. Таким образом, полиморфизм Thr174Met гена *AGT* может рассматриваться как маркер раннего сосудистого ремоделирования.

Одним из значимых факторов риска развития АГ и поражения органов-мишеней в литературе также описан полиморфизм *GNB3* C825T rs5443 [14]. Наши данные совпадают в литературными, т.к. частота встречаемости генотипа С/Т была выше у всех пациентов с АГ, а также у больных АГ без поражения артерий. Пациенты же с пограничным поражением артерий вне зависимости от наличия АГ достоверно не отличались по частоте встречаемости генотипов. А в подгруппе с выраженным поражением артерий оказалась выше частота встречаемости генотипа Т/Т. Полученные данные совпадают с некоторыми исследованиями, поскольку данный полиморфизм описан в качестве фактора риска развития ишемической болезни сердца [14] и, соответственно, может приводить к поражению артерий через другие механизмы, не связанные с повышением АД.

В нашем исследовании также изучались полиморфизмы генов фолатного цикла: С677Т гена *MTHFR* rs1801133 и *MTRR* Ile22Met rs1801394. Многие исследования показали, что данные полиморфизмы (в большей степени *MTHFR*) влияют на снижение активности ферментов фолатного цикла, приводят к гомоцистеинемии и, как следствие, повышению сердечно-сосудистого риска. Высокий уровень гомоцистеина в крови в несколько раз увеличивает риск развития атеросклероза, ишемической болезни сердца, а также АГ [15]. В исследовании пациенты с АГ имели достоверно чаще генотип Т/Т гена *MTHFR*, при этом генотип С/Т чаще встречался у пациентов без АГ. Сходная ситуация была получена и в подгруппе без поражения артерий по гену *MTHFR*. Пациенты в группах с поражением артерий вне зависимости от АГ достоверно не отличались по генотипам генов *MTHFR* и *MTRR*, а в группе с пограничным поражением артерий была выявлена большая частота генотипа Т/Т гена *MTRR*. Это объясняется тем, что данные полиморфизмы запускают механизмы, которые приводят не только к повышению АД, но и другим ССЗ, еще не наступившим в обследованной популяции. Поэтому они также могут рассматриваться как гены-кандидаты раннего сосудистого ремоделирования.

Дислипидемия и атеросклероз играют ведущую роль в развитии ССЗ. Многие исследования показали, что развитие атеросклероза связано с увеличением уровней триглицеридов и липопротеидов низкой плотности. Важную роль в метаболизме липидов играет аполипопротеин Е (АпоЕ). Тем не менее, связь между полиморфизмом гена *ApoE* и уровнями триглицеридов остается спорной [16]. В связи с тем, что полиморфизм гена *ApoE* может быть связан с дислипидемией и атеросклерозом, имеет смысл предположить возможное его влияние и на изменения сосудов. В нашем исследовании пациенты в зависимости от наличия АГ в группах по генотипу гена *ApoE* достоверно не отличались. Также не выявлено достоверных различий

по частоте встречаемости генотипов в группах без поражения артерий и с пограничным поражением артерий в зависимости от наличия АГ. При этом, в подгруппе с выраженным поражением артерий достоверно чаще встречался генотип С/С. Данный ген мог бы рассматриваться как маркер поражения артерий, но связь с жесткостью артерий и *ApoE* не была достоверной и требует дальнейшего изучения.

Еще одним геном, который играет важную роль в метаболизме липидов, является *PPARα*. Имеются данные, что его полиморфизм G/C rs4253778 ассоциирован с дислипидемией, и соответственно, может влиять на изменения сосудов [17]. По результатам нашего исследования пациенты с АГ достоверно чаще имели генотип С/С, причем как среди общего количества пациентов, так и в подгруппе без поражения артерий. А вот среди больных с наличием поражения артерий пациенты по генотипам гена *PPARα* достоверно не отличались. И данный полиморфизм также может стать кандидатом в ранние маркеры сосудистого ремоделирования, определяя при этом метаболический путь изменения артерий через развитие дислипидемии.

### Заключение

Представленные в работе результаты свидетельствуют о том, что формирование сердечно-сосудистого риска и развитие артериальной жесткости зависит не только от уровня АД, но и от особенностей генотипа пациента. Среди пациентов с пограничным поражением артерий и индексом САV11 от 8 до 9 как при наличии АГ, так и без нее, наиболее значимыми являются генотипы С/Т и ТТ полиморфизма Thr174Met rs4762 гена *AGT*, генотипы С/Т и Т/Т полиморфизма C825T rs5443 гена *GNB3*, генотипы С/Т и Т/Т полиморфизма C677T rs1801133 гена *MTHFR*, а также генотипы С/С полиморфизма G/C rs4253778 гена *PPARα*. При этом, у пациентов с выраженным поражением артерий и уровнем САV11 > 9 также вне зависимости от наличия АГ значимыми были генотипы С/Т и ТТ полиморфизма Thr174Met rs4762 гена *AGT*, генотипы С/Т и Т/Т полиморфизма C677T rs1801133 гена *MTHFR*, генотипы А/Г и G/G полиморфизма Ile22Met rs1801394 гена *MTRR*, а также генотип G/C и С/С полиморфизма G/C rs4253778 гена *PPARα*. Наличие АГ без поражения органов мишеней ассоциируется с наличием генотипа С/Т полиморфизма гена *GNB3*, генотипа Т/Т полиморфизма гена *MTHFR*, а также генотипов G/C и С/С полиморфизма гена *PPARα*. Требуется дальнейшего изучения вклад генотипа С/Т полиморфизма гена *MTHFR* в формирование сердечно-сосудистого риска, обнаруженный у обследуемых без АГ и поражения органов-мишеней. Следовательно, данные генотипы могут рассматриваться в качестве ранних маркеров сердечно-сосудистого риска и поражения артерий как у пациентов с АГ, так и без нее.

## Литература

- World Health Organization. A global brief on hypertension: silent killer, global public health crisis. Geneva: 2013. [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/79059/1/WHO\\_DCO\\_WHD\\_2013\\_2\\_eng.pdf?ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/79059/1/WHO_DCO_WHD_2013_2_eng.pdf?ua=1)
- 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. (In Russ.) Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Шальнова С.А. и др. Артериальная гипертензия среди лиц 25-64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЭ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014; 13 (4): 4-14. DOI: 10.15829/1728-8800-2014-4-4-14.
- Micheu MM, Scarlatescu AI, Tautu OF, et al. Molecular markers in arterial hypertension. J Hypertens Res. 2016; 2 (2): 52-60.
- Warren HR, Evangelou E, Cabrera CP, et al. Genome-wide association analysis identifies novel blood pressure loci and offers biological insights into cardiovascular risk. Nature Genetics. 2017 October; 49 (10): 1-13. DOI: 10.1038/ng.3768.
- Mikael LR, Gomes de Paiva AM, Gomes MM. Vascular Aging and Arterial Stiffness. Arq Bras Cardiol. 2017 Sep; 109 (3): 253-8. DOI: 10.5935/abc.20170091.
- Vlachopoulos C, Xaplanteris P, Aboyans V, et al. The role of vascular biomarkers for primary and secondary prevention. A position paper from the European Society of Cardiology Working Group on peripheral circulation: Endorsed by the Association for Research into Arterial Structure and Physiology (ARTERY) Society. Atherosclerosis. 2015; 241 (2): 507-32. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.05.007.
- Lanzer P, Boehm M, Sorribas V, et al. Medial vascular calcification revisited: review and perspectives. Eur Heart J. 2014; 35 (23): 1515-25. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu163.
- Jeongok G, Logan B, Engler HK. Genetic Determinants of Arterial Stiffness. Journal of Cardiovascular Translational Research February 2015; 8 (1): 23-43. DOI: 10.1007/s12265-014-9597-x.c
- Townsend RR, Wilkinson IB, Schiffrin EL, et al. American Heart Association Council on Hypertension Recommendations for improving and standardizing vascular research on arterial stiffness: a scientific statement from the American Heart Association. Hypertension. 2015; 66 (3): 698-722. DOI: 10.1161/HYP.0000000000000033.
- van Sloten TT, Schram MT, van den Hurk K, et al. Local stiffness of the carotid and femoral artery is associated with incident cardiovascular events and all-cause mortality - The Hoorn Study. J Am Coll Cardiol 2014. 12. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.12.041.
- Saiki A, Sato Y, Watanabe R, et al. The Role of a Novel Arterial Stiffness Parameter, Cardio-Ankle Vascular Index (CAVI), as a Surrogate Marker for Cardiovascular Diseases. J Atheroscler Thromb. 2016; 23 (2): 155-68. DOI: 10.5551/jat.32797.
- Kolovou V, Lagou E, Mihos C, et al. Angiotensinogen (AGT) M235T, AGT T174M and Angiotensin-1-Converting Enzyme (ACE) I/D Gene Polymorphisms in Essential Hypertension: Effects on Ramipril Efficacy. Cardiovasc Med J. 2015 Dec 29; 9: 118-26. DOI: 10.2174/1874192401509010118.
- Xiaoyang L, Zhiyi Y, Daqing P, et al. Association of T174M polymorphism of angiotensinogen gene with essential hypertension: A meta-analysis Genetics and Molecular Biology. 2014; 37 (2): 473-79.
- Semplicini A, Grandi T, Sandona C, et al. G-Protein b3-Subunit Gene C825T Polymorphism and Cardiovascular Risk: An Updated Review High Blood Press Cardiovasc Prev. 2015; 22 (3): 225-32. DOI: 10.1007/s40292-015-0093-4.
- Li WX, Dai SX, Zheng JJ, et al. Homocysteine Metabolism Gene Polymorphisms (MTHFR C677T, MTHFR A1298C, MTR A2756G and MTRR A66G) Jointly Elevate the Risk of Folate Deficiency. Nutrients 2015 Aug; 7 (8): 6670-87. DOI: 10.3390/nu7085303.
- Wu S, Hsu LA, Teng MS, et al. Interactive effects of C-reactive protein levels on the association between APOE variants and triglyceride levels in a Taiwanese population. Lipids Health Dis. 2016; 15: 94. DOI: 10.1186/s12944-016-0262-z.
- Gu SJ, Guo ZR, Zhou ZY, et al. PPAR $\alpha$  and PPAR  $\gamma$  polymorphisms as risk factors for dyslipidemia in a Chinese Han population. Lipids Health Dis. 2014 Jan 26; 13: 23. DOI: 10.1186/1476-511X-13-23.

## РЕГУЛЯТОРНО-АДАПТИВНЫЙ СТАТУС В СРАВНЕНИИ ЭФФЕКТИВНОСТИ БИСОПРОЛОЛА И СОТАЛОЛА У ПАЦИЕНТОВ С ЖЕЛУДОЧКОВЫМИ НАРУШЕНИЯМИ РИТМА СЕРДЦА

Трегубов В. Г., Шубитидзе И. З., Канорский С. Г., Покровский В. М.

**Цель.** Сравнить эффективность комбинированной терапии, включающей бисопролол или соталол, у пациентов с желудочковыми нарушениями ритма сердца (ЖНРС) на базе оценки ее влияния на регуляторно-адаптивный статус (РАС).

**Материал и методы.** 60 пациентов с ЖНРС II-III групп по классификации J. Bigger, I-IV градаций по классификации В. Low на фоне гипертонической болезни II-III стадий и/или ишемической болезни сердца были рандомизированы в две группы. В первой группе назначался бисопролол (в дозе  $6,4 \pm 1,8$  мг/сут.), во второй группе — соталол (в дозе  $166,7 \pm 49,4$  мг/сут.). В составе комбинированной терапии все пациенты получали лизиноприл ( $12,5 \pm 4,1$  мг/сут. и  $14,0 \pm 4,6$  мг/сут., соответственно). Исходно и через 6 мес. комбинированной терапии выполнялись: количественная оценка РАС (посредством пробы сердечно-дыхательного синхронизма), эхокардиография, тредмил-тест, тест с шестиминутной ходьбой, суточное мониторирование артериального давления и электрокардиограммы, субъективная оценка качества жизни.

**Результаты.** Применение соталола в меньшей степени снижало РАС, чем применение бисопролола. При этом оба варианта комбинированной терапии в равной степени улучшали структурное и функциональное состояния сердца, повышали толерантность к физической нагрузке, проявляли сопоставимые гипотензивные и антиаритмические эффекты. Соталол, в сравнении с бисопрололом, в большей степени улучшал качество.

**Заключение.** У пациентов с ЖНРС на фоне гипертонической болезни и/или ишемической болезни сердца комбинированная терапия с применением соталола, в сравнении с терапией, включающей бисопролол, может быть предпочтительней ввиду меньшего негативного влияния на РАС.

Российский кардиологический журнал 2018, 1 (153): 51–56  
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-1-51-56>

**Ключевые слова:** регуляторно-адаптивный статус, желудочковые нарушения ритма сердца, бисопролол, соталол.

ГБОУ ВПО Кубанский государственный медицинский университет Минздрава России, Краснодар, Россия.

Трегубов В. Г. — д.м.н., ассистент кафедры терапии № 2 факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов, Шубитидзе И. З.\* — аспирант кафедры нормальной физиологии, Канорский С. Г. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии № 2 факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов, Покровский В. М. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой нормальной физиологии.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):  
 iosif.shubitidze@mail.ru

АД — артериальное давление, БАБ — бета-адреноблокатор, ГБ — гипертоническая болезнь, ЖНРС — желудочковые нарушения ритма сердца, ИБС — ишемическая болезнь сердца, КЖ — качество жизни, ЛЖ — левый желудочек, РАС — регуляторно-адаптивный статус, СДС — сердечно-дыхательный синхронизм, СМ — суточное мониторирование, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭКГ — электрокардиограмма,  $V_A$  — пиковая скорость трансмитрального диастолического потока А,  $V_E$  — пиковая скорость трансмитрального диастолического потока Е,  $Ve'$  — пиковая скорость подъема основания левого желудочка в раннюю диастолу.

Рукопись получена 30.03.2016

Рецензия получена 14.04.2016

Принята к публикации 28.04.2016

## REGULATORY-ADAPTIVE STATUS IN COMPARISON OF BISOPROLOL AND SOTALOL EFFICACY IN VENTRICULAR RHYTHM DISORDERS

Tregubov V. G., Shubitidze I. Z., Kanorskii S. G., Pokrovsky V. M.

**Aim.** To compare the efficacy of combinational therapy with added bisoprolol or sotalol, in patients with ventricular rhythm disorders (VRD) via the assessment of regulatory-adaptive status (RAS).

**Material and methods.** Sixty VRD patients with II-III Bigger type or I-IV Low, and with essential systemic hypertension II-III stages and/or coronary heart disease, were randomized to two groups. Group 1 received bisoprolol  $6,4 \pm 1,8$  mg daily, group 2 — sotalol  $166,7 \pm 49,4$  mg daily. As combinational therapy, all patients were taking lisinopril ( $12,5 \pm 4,1$  mg daily and  $14,0 \pm 4,6$  mg daily, respectively). At baseline and in 6 months of combinational therapy, the following measures were done: quantitative assessment of RAS (by the test with cardiorespiratory synchronism), echocardiography, treadmill-test, 6-minute walking test, Holter blood pressure and electrocardiography monitoring, life quality assessment.

**Results.** Sotalol less prominently decreases RAS than bisoprolol. Both equally improved structural and functional condition of the heart, increased exercise

tolerance, showed comparable hypotensive and antiarrhythmic effects. Sotalol, comparing to bisoprolol, improved life quality more significantly.

**Conclusion.** In VRD patients with essential systemic hypertension and/or coronary heart disease, combinational therapy with sotalol, comparing to bisoprolol, might be more preferable due to less negative influence on RAS.

Russ J Cardiol 2018, 1 (153): 51–56

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-1-51-56>

**Key words:** regulatory-adaptive status, ventricular rhythm disorders, bisoprolol, sotalol.

Kubansky State Medical University of the Ministry of Health, Krasnodar, Russia.

Несмотря на стремительное развитие аритмологии, в том числе интервенционной, медикаментозная терапия нарушений ритма сердца остается сложной и противоречивой задачей. Желудочковые нарушения ритма сердца (ЖНРС) — наиболее угрожающая

форма сердечных аритмий, часто являющаяся предиктором внезапной сердечной смерти. Распространенность ЖНРС достаточно высока, составляет более 40% в общей популяции и до 80% у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС),

гипертонической болезнью (ГБ), хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Поэтому принципы чувствительной инструментальной диагностики и оптимальной фармакотерапии ЖНРС активно изучаются в отечественных и зарубежных клинических исследованиях [1, 2].

Известно, что антиаритмические препараты, модифицируя многочисленные вегетативные кардиальные эффекты у пациентов с ЖНРС, в ряде случаев могут опосредовать усугубление уже имеющейся аритмии [3, 4]. Бета-адреноблокаторы (БАБ) продемонстрировали высокую эффективность в предупреждении ЖНРС, в том числе и жизнеопасных [5]. Безусловным обоснованием их назначения является блокада симпатoadrenalовой системы, как правило, находящейся в состоянии чрезмерной активации. Антифибрилляторный, гипотензивный и антиангинальный эффекты БАБ снижают ремоделирование сердца, прогрессирование ХСН, риск внезапной сердечной смерти [6].

Такие побочные эффекты БАБ, как повышение тонуса бронхов и периферических артерий, нарушение эректильной функции, снижение умственной и физической работоспособности, лимитируют их применение у значительной части пациентов. Внутригрупповая химическая гетерогенность, вызывая различные фармакодинамические эффекты, может способствовать неоднозначному влиянию БАБ на функциональное состояние пациентов. Поэтому при определении результативности антиаритмической терапии требуется применение чувствительных методов диагностики, учитывающих действие лекарственных препаратов как на органы-мишени, так и на функциональное состояние целостного организма, его регуляторно-адаптивный статус (РАС).

Объективно и количественно оценить РАС позволяет проба сердечно-дыхательного синхронизма

(СДС), которая основана на взаимодействии сердцебиения и дыхания — двух важнейших вегетативных функций [7]. Ранее доказана зависимость РАС человека от возраста и пола, уровня тревожности и типологии личности. Изменения РАС продемонстрированы у пациентов в гинекологии и акушерстве, хирургической клинике и клинике внутренних болезней, спортивной медицине и психиатрии [8]. Показано, что СДС воспроизводится у всех больных с ЖНРС, при этом уже дана оценка РАС в зависимости от природы желудочковых аритмий, наличия морфофункциональных кардиальных нарушений и возможного прогноза [9]. В литературе отсутствуют данные о влиянии различных БАБ на РАС пациентов с ЖНРС.

Цель исследования — сравнить эффективность комбинированной терапии, включающей бисопролол или соталол, у пациентов с ЖНРС на базе оценки ее влияния на РАС.

### Материал и методы

В исследование включено 60 человек с ЖНРС на фоне ГБ II-III стадий и/или ИБС. Методом случайной выборки пациенты были рандомизированы в 2 группы. В первой группе (n=30) назначался бисопролол, во второй группе (n=30) — соталол. Для бисопролола начальная доза составляла 2,5 мг/сут. в 1 прием, для соталола — 80 мг/сут. в 2 приема. В составе комбинированной терапии всем пациентам назначался лизиноприл. Начальная доза лизиноприла составляла 5 мг/сут. в 2 приема. Под контролем гемодинамических показателей и субъективной переносимости дозы препаратов корректировались с интервалом 2-4 недели (табл. 1). Максимальные дозы для бисопролола и соталола и составили 10 мг/сут. и 320 мг/сут., соответственно, для лизиноприла — 40 мг/сут.

Контрольная группа пациентов протоколом исследования не предусматривалась.

Критерии включения: возраст 30-70 лет, ЖНРС I-II групп по классификации Bigger JT, I-IV градаций по классификации Lown B, ГБ II-III стадий и/или ИБС, устойчивый синусовый ритм, отсутствие регулярной терапии препаратами тестируемых групп в течение предшествующих 10 дней.

Критерии исключения: перенесенные острые сосудистые события в ближайшие 12 мес., артериальная гипертензия 3 степени, стенокардия напряжения III-IV функциональных классов (ФК), персистирующая или хроническая фибрилляция/трепетание предсердий, ХСН III-IV ФК по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (НУНА), снижение фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) (ФВ ЛЖ <50%), синоатриальная и атриовентрикулярная блокады, синд-ром Вольфа-Паркинсона-Уайта, кардио- и нейрохирургические вмешательства в анамнезе, алкогольная и/или наркотическая зависимость,

Таблица 1

**Исходная характеристика пациентов с ЖНРС и дозы основных фармакопрепаратов (M±SD)**

Показатель	Бисопролол (n=30)	Соталол (n=30)
Возраст, годы	52,9±10,0	49,7±10,8
Пол, мужчины/женщины	15/15	16/14
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	28,1±8,2	30,2±7,8
Длительность ГБ, годы	6,8±2,2	6,5±1,8
Длительность ИБС, годы	4,4±1,1	4,8±1,3
Пациенты с ГБ/ИБС/ГБ+ИБС	25/3/2	24/4/2
Степень АГ, 1/2	16/11	17/9
Диастолическая дисфункция ЛЖ	17	19
Суточная доза БАБ, мг	6,4±1,8	166,7±49,4
Суточная доза лизиноприла, мг	12,5±4,1	14,0±4,6

**Сокращения:** ГБ — гипертоническая болезнь, ИБС — ишемическая болезнь сердца, АГ — артериальная гипертензия, БАБ — бета-адреноблокатор.

Таблица 2

Динамика индекса PАС пациентов с ЖНРС (M±SD)

Показатель	Бисопролол (n=30)		Соталол (n=30)	
	Исходно	Через 6 мес.	Исходно	Через 6 мес.
Индекс PАС	60,2±13,5	36,6±8,9**	59,0±13,6	49,5±11,6**
Δ		-23,7±14,9		-9,5±14,6*

Примечание: \* — p<0,05, \*\* — p<0,01 при сравнении с исходным значением показателя.

Сокращение: PАС — регуляторно-адаптивный статус.

дыхательная, печеночная и почечная недостаточность, аутоиммунные заболевания в фазе обострения, злокачественные новообразования, эндокринные заболевания в стадии декомпенсации.

Исследование одобрено Комитетом по этике Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования “Кубанский государственный медицинский университет” Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 34 от 27.02.15г).

Исходно и через 6 мес. фармакотерапии выполнялись:

- количественная оценка PАС посредством пробы СДС на аппарате ВНС МИКРО (Россия) с определением индекса PАС (индекс PАС = диапазон синхронизации/длительность развития СДС на минимальной границе диапазона синхронизации × 100). Индекс PАС: 100 и более — PАС высокий, 99-50 — хороший, 49-25 — удовлетворительный, 24-10 — низкий, 9 и менее — неудовлетворительный. Применяемый для определения СДС аппаратно-программный комплекс [10] синхронно регистрировал пневмограмму, электрокардиограмму (ЭКГ) и отметку подачи сочетанного (звукового и зрительного) сигнала. Определение СДС состояло из нескольких тестов. После регистрации исходных показателей пневмограммы и ЭКГ испытуемому предлагалось дышать в такт сигналу. Частота сигналов задавалась автоматически. Длительность каждой пробы составляла от 20 до 40 сек, при этом достигалась синхронизация между ритмами сердцебиения и дыхания, что на записи устанавливалось путем измерения интервала R-R ЭКГ, расстояния между отметками подачи сигнала и аналогичными элементами пневмограммы. При равенстве перечисленных показателей констатировался феномен СДС. Исследование проводилось с 5% ростом частоты сигналов в последующей пробе до прекращения развития СДС.

- эхокардиография на ультразвуковом аппарате ALOKA SSD 5500 (Япония) датчиком с частотой 3,5 МГц в В-режиме и М-режиме, с оценкой диастолической функции ЛЖ при импульсно-волновой и тканевой доплерографии;

- тредмил-тест на аппарате SHILLER CARDIOVIT CS 200 (Швейцария) для оценки толерантности к физической нагрузке и выявления скрытой коронарной недостаточности;

- тест с шестиминутной ходьбой для подтверждения/исключения ХСН, определения ее ФК;

- суточное мониторирование (СМ) артериального давления (АД) на аппарате МН СДП 2 (Россия) для определения суточного профиля АД, контроля эффективности фармакотерапии;

- СМ ЭКГ на аппарате МИОКАРД ХОЛТЕР (Россия) для выявления ЖНРС, контроля эффективности фармакотерапии;

- оценка качества жизни (КЖ) с применением опросника КЖ больного с аритмией [11].

После полного выполнения протокола исследования данные пациента подвергались статистической обработке методами вариационной статистики при помощи пакета STATISTICA (версия 6.0). Выборки оценивались на нормальность распределения данных с применением критерия Колмогорова-Смирнова, рассчитывались средняя арифметическая (M), его стандартное отклонение (SD) и t-критерий Стьюдента. Различия считались достоверными при p<0,05.

### Результаты

По результатам пробы СДС на фоне терапии с применением бисопролола увеличивалась длительность развития СДС на минимальной границе диапазона синхронизации (на 31,8%); уменьшались диапазон синхронизации (на 20,5%) и индекс PАС (на 39,2%). Указанные сдвиги демонстрировали снижение PАС. В результате терапии с применением соталола уменьшались диапазон синхронизации (на 15,9%) и индекс PАС (на 16,1%); существенно не изменялась длительность развития СДС на минимальной границе диапазона синхронизации. Изменения демонстрируют меньшее снижение PАС при терапии с применением соталола, в сравнении с бисопрололом (табл. 2).

По результатам эхокардиографии на фоне терапии с применением бисопролола увеличивались пиковая скорость трансмитрального диастолического потока E (V<sub>E</sub>) (на 16,4%), отношение V<sub>E</sub> к пиковой скорости трансмитрального диастолического потока A (V<sub>A</sub>) (V<sub>E</sub>/V<sub>A</sub>) (на 33,3%), пиковая скорость подъема основания левого желудочка в раннюю диастолу (V<sub>e</sub>) (на 36,7%), время замедления трансмитрального диастолического потока E (на 41,7%); уменьшались конечный диастолический размер ЛЖ (на 2,2%),

Таблица 3

Динамика показателей эхокардиографии пациентов с ЖНПС (M±SD)

Показатель	Бисопролол (n=30)		Соталол (n=30)	
	Исходно	Через 6 мес.	Исходно	Через 6 мес.
КДР ЛЖ, мм	46,5±4,5	45,5±4,5	46,6±4,0	45,6±3,8
Δ		-1,0±1,2		-1,0±1,3
ФВ ЛЖ, %	67,2±4,0	68,2±3,9	65,7±5,1	67,0±3,0
Δ		1,1±2,2		1,2±1,9
Толщина МЖП, мм	9,5±1,4	8,9±1,1*	9,7±1,9	9,0±1,3*
Δ		-0,6±0,8		-0,7±0,6
Толщина ЗС ЛЖ, мм	8,6±1,2	8,5±1,0	9,1±1,4	8,7±1,0
Δ		-0,1±1,0		-0,3±0,8
ФВ ЛЖ, %	67,2±4,0	68,2±3,9	65,7±5,1	67,0±3,0
Δ		1,1±2,2		1,2±1,9
ЛП, мм	36,5±2,7	35,4±2,3*	36,6±3,8	35,0±3,4*
Δ		-1,1±1,3		-1,6±1,3
V <sub>E</sub> , см/с	70,3±17,9	81,8±16,4**	71,4±10,7	78,9±13,9*
Δ		11,6±18,1		7,6±13,1
V <sub>A</sub> , см/с	63,9±15,5	56,2±14,1*	65,1±14,3	60,0±14,0*
Δ		-7,6±14,2		-5,0±8,8
V <sub>E</sub> /V <sub>A</sub>	1,2±0,4	1,6±0,5**	1,1±0,3	1,3±0,4**
Δ		0,4±0,5		0,2±0,3
Ve', см/с	7,9±2,2	10,8±2,0**	8,5±2,7	10,4±2,7**
Δ		2,9±2,3		2,1±1,8
V <sub>E</sub> /Ve'	9,3±2,6	7,8±1,9**	9,1±2,7	7,9±1,9*
Δ		-1,5±2,5		-1,2±1,5
DT <sub>E</sub> , мс	246,8±68,7	349,6±86,7**	220,8±69,7	327,3±96,3**
Δ		102,8±86,1		106,9±100,1
IVRT ЛЖ, мс	86,2±19,7	92,8±24,3	89,1±16,3	94,2±13,5
Δ		6,6±26,6		-5,2±20,2

Примечание: \* — p<0,05, \*\* — p<0,01 при сравнении с исходным значением показателя.

Сокращения: КДР — конечный диастолический размер, ЛЖ — левый желудочек, ФВ — фракция выброса, МЖП — межжелудочковая перегородка, ЗС — задняя стенка, ЛП — передне-задний диаметр левого предсердия, V<sub>E</sub> — пиковая скорость трансмитрального диастолического потока E, V<sub>A</sub> — пиковая скорость трансмитрального диастолического потока A, Ve' — пиковая скорость подъема основания ЛЖ в раннюю диастолу, DT<sub>E</sub> — время замедления трансмитрального диастолического потока E, IVRT — время изоволюметрического расслабления.

Таблица 4

Динамика показателей тредмил-теста и теста с шестиминутной ходьбой пациентов с ЖНПС (M±SD)

Показатель	Бисопролол (n=30)		Соталол (n=30)	
	Исходно	Через 6 мес.	Исходно	Через 6 мес.
Максимальная нагрузка, METs	8,7±1,9	9,8±1,6*	9,1±2,6	10,6±1,9**
Δ		1,1±1,8		1,5±2,3
Двойное произведение,	283,1±21,9	232,3±25,0**	284,1±26,5	224,9±28,7**
Δ		-50,8±20,7		-58,7±49,1
Дистанция теста с шестиминутной ходьбой, м	460,7±51,5	528,6±44,3*	455,7±49,5	530,1±57,2*
Δ		67,9±29,8		74,8±31,2

Примечание: \* — p<0,05, \*\* — p<0,01 при сравнении с исходным значением показателя.

толщина межжелудочковой перегородки (на 6,4%), передне-задний диаметр левого предсердия (на 4,6%), V<sub>A</sub> (на 12,1%), отношение V<sub>E</sub> к Ve' (V<sub>E</sub>/Ve') (на 16,1%); существенно не изменялись ФВ, толщина задней стенки и время изоволюметрического расслабления ЛЖ. В результате терапии с применением соталола увеличивались V<sub>E</sub> (на 10,5%), V<sub>E</sub>/V<sub>A</sub> (на 18,2%), Ve' (на 22,4%), время замедления трансмитрального диастолического потока E (на 48,2%); уменьшались конечный диастолический размер ЛЖ (на 2,1%), толщина межжелудочковой перегородки (на 7,2%),

передне-задний диаметр левого предсердия (на 4,4%), V<sub>A</sub> (на 7,8%), V<sub>E</sub>/Ve' (на 13,2%); существенно не изменялись ФВ, толщина задней стенки и время изоволюметрического расслабления ЛЖ. Изменения указывают на сопоставимый регресс сердечного ремоделирования в обеих группах (табл. 3).

По результатам тредмил-теста на фоне терапии с применением бисопролола увеличивалась максимальная нагрузка (на 12,6%); уменьшалось двойное произведение (на 17,9%). В группе II увеличивалась максимальная нагрузка (на 16,5%); уменьшалось

Таблица 5

Динамика показателей СМ АД пациентов с ЖНРС на фоне терапии с применением бисопролола (M±SD)

Показатель	Исходно (n=30)		Через 6 мес. (n=30)	
	День	Ночь	День	Ночь
САД, мм рт.ст.	160,7±9,1	136,4±6,9	126,9±5,6*	118,9±5,2*
Δ			-35,7±14,6	-17,4±9,3
ДАД, мм рт.ст.	100,1±7,1	92,3±6,7	82,2±6,3*	79,4±5,1*
Δ			-17,7±8,6	-13,3±7,6
ИВ САД, %	62,5±6,3	56,2±8,1	27,9±4,5*	21,4±5,3**
Δ			-35,7±18,4	-36,0±18,6
ИВ ДАД, %	54,3±6,3	47,9±6,6	24,4±3,2*	24,7±3,6*
Δ			-30,1±15,6	-22,6±12,1

Примечание: \* — p<0,05, \*\* — p<0,01 при сравнении с исходным значением показателя.

Сокращения: САД — систолическое артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИВ — индекс времени.

Таблица 6

Динамика показателей СМ АД пациентов с ЖНРС на фоне терапии с применением соталолола (M±SD)

Показатель	Исходно (n=30)		Через 6 мес. (n=30)	
	День	Ночь	День	Ночь
САД, мм рт.ст.	166,0±8,3	132,4±7,0	125,7±5,1*	120,3±4,5*
Δ			-42,0±24,4	-11,9±12,1
ДАД, мм рт.ст.	99,5±5,8	95,1±6,2	79,7±4,6**	76,2±4,7*
Δ			-19,0±12,3	-18,8±9,3
ИВ САД, %	63,1±5,9	52,7±6,1	25,2±2,7*	24,8±3,5*
Δ			-37,7±16,0	-27,9±13,9
ИВ ДАД, %	59,1±5,2	50,3±5,0	27,2±4,4**	25,2±4,1*
Δ			-31,6±18,8	-24,3±12,5

Примечание: \* — p<0,05, \*\* — p<0,01 при сравнении с исходным значением показателя.

Таблица 7

Динамика показателей СМ ЭКГ и КЖ пациентов с ЖНРС (M±SD)

Показатель	Бисопролол (n=30)		Соталол (n=30)	
	Исходно	Через 6 мес.	Исходно	Через 6 мес.
Средняя ЧСС, в мин	77,6±10,1	62,9±7,1**	76,0±9,8	61,3±7,0**
Δ		-14,7±8,9		-14,9±7,9
Желудочковая экстрасистолия	859,1±209,0	274,4±80,2*	878,9±284,5	182,3±46,1*
Δ		-578,9±341,8		-695,8±401,7
Эпизоды желудочковой аллоритмии	45,1±13,4	11,9±2,4*	52,1±10,5	10,3±2,5*
Δ		-33,7±19,0		-41,3±26,4
КЖ, баллы	35,7±8,8	25,2±4,8*	41,3±12,0	26,4±5,5**
Δ		-10,4±7,8		-14,9±6,8*

Примечание: \* — p<0,05, \*\* — p<0,01 при сравнении с исходным значением показателя.

Сокращения: ЧСС — частота сердечных сокращений, КЖ — качество жизни.

двойное произведение (на 20,8%). По результатам теста с шестиминутной ходьбой в группе I увеличивалась пройденная дистанция (на 14,7%); у 6 пациентов уменьшался ФК ХСН с II до I, в 4 случаях ХСН не регистрировалась. В результате терапии с применением соталолола увеличивалась пройденная дистанция (на 16,3%); у 5 пациентов снижался ФК ХСН от II к I, в 5 случаях ХСН не регистрировалась. Следовательно, обе схемы фармакотерапии сопоставимо повышают толерантность к нагрузке и снижают ФК ХСН (табл. 4).

Результаты СМ АД (табл. 5, 6) и ЭКГ (табл. 7) демонстрируют достижение целевых гипотензивных

и антиаритмических эффектов у пациентов обеих групп.

По результатам опросника КЖ больного с аритмией сумма негативных баллов уменьшалась на фоне терапии с применением бисопролола на 29,4%, в результате терапии с применением соталолола — на 36,1% (табл. 7). Сдвиги указывают на более выраженное улучшение КЖ при терапии с применением соталолола, в сравнении с бисопрололом.

**Обсуждение**

Позиции БАБ в качестве препаратов выбора пересматриваются при ряде сердечно-сосудистых

заболеваний. Современные представители этого класса фармакопрепаратов обладают антиаритмическими, гипотензивными и антиишемическими свойствами, а также удовлетворительной субъективной переносимостью. Вместе с тем, характер и выраженность воздействия БАБ на функциональное состояние организма, могут быть различными. Достаточная чувствительность метода оценки РАС убедительно доказана у пациентов с ГБ I-III стадий, ИБС, ХСН I-III ФК. Полученные результаты были сопоставимыми с данными общепринятых инструментальных и лабораторных диагностических тестов [12, 13].

Бисопролол — классический селективный БАБ без мембраностабилизирующей и внутренней симпатомиметической активностей. В клинических проектах TIBBS, BISOMET, BIMS, MIRSA препарат снижал частоту острых сосудистых катастроф и общую смертность при ГБ и ИБС, уменьшал ремоделирование сердца при ХСН, эффективно оптимизировал АД [14]. Соталол — неселективный гидрофильный БАБ со свойствами антиаритмических препаратов III класса. В исследованиях AVID, VT-MASS, “Brazilian multicenter study of sotalol effectiveness in ventricular arrhythmias”, ESSEM, соталол уменьшал вероятность возникновения желудочковой тахикардии, устранял суправентрикулярные нарушения ритма, адекватно контролировал артериальную гипертензию [15].

В нашей работе на фоне приема бисопролола улучшение структурных и функциональных пока-

зателей сердца, повышение толерантности к физической нагрузке, достижение целевых гипотензивных и антиаритмических эффектов, улучшение КЖ, сочеталось со снижением РАС. Возможно, это обусловлено ингибирующим действием бисопролола на центральный отдел вегетативной нервной системы. Прием соталола сопровождался сопоставимыми клиническими результатами, однако негативное действие препарата на РАС оказалось менее выраженным, а улучшение КЖ — более значимым. Не исключено, что антиадренергическое симпатотропное действие соталола частично нивелировалось его дополнительными антиаритмическими свойствами и меньшим проникновением через гематоэнцефалический барьер.

### Заключение

1. Применение бисопролола или соталола в составе комбинированной терапии у пациентов с ЖНРС на фоне ГБ II-III стадий и/или ИБС сопровождалось сопоставимыми органопротективными эффектами, повышением толерантности к нагрузке, гипотензивным и антиаритмическим действием.

2. В сравнении с бисопрололом, назначение соталола приводило к меньшему снижению РАС, более выраженному улучшению КЖ.

3. Применение соталола у пациентов с ЖНРС может быть предпочтительнее учитывая его меньшее негативное влияние на РАС и более выраженное улучшение КЖ, в сравнении с бисопрололом.

### Литература

- Cantillon DJ. Evaluation and management of premature ventricular complexes. *Cleve Clin J Med* 2013; 80 (6): 377-87.
- Treshkur TV, Tulintseva TE, Parmon EV, et al. Conservative treatment of non-ischemic ventricular arrhythmias: experience and prospects. *Kardiologija i serdechno-sosudistaia khirurgija* 2013; 6 (5): 58-66. (In Russ.) Трешкур Т.В., Тулинцева Т.Э., Пармон Е.В. и др. Консервативная терапия неишемических желудочковых аритмий: опыт и перспектива. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия* 2013; 6 (5): 58-66.
- Priori SG, Blomstrom-Lundqvist C, Mazzanti A, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: the task force for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death of the European Society of cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J* 2015; 36 (41): 2793-867.
- Tarasov AV. Security issues in antiarrhythmic therapy. *Consilium Medicum* 2014; 16 (10): 44-9. (In Russ.) Тарасов А.В. Вопросы безопасности антиаритмической терапии. *Consilium Medicum* 2014; 16 (10): 44-9.
- Prystowsky EN, Padanilam BJ, Joshi S, et al. Ventricular arrhythmias in the absence of structural heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59 (20): 1733-44.
- McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2012; 33 (14): 1787-847.
- Pokrovskii VM, Polischuk LV. Cardiorespiratory synchronism in estimation of regulatory and adaptive organism status. *Journal of Integrative Neuroscience* 2016; 15 (1): 19-35.
- Pokrovskii VM. Cardio-respiratory synchronism in assessment of regulatory-adaptive capabilities of an organism. Krasnodar: Kuban-Kniga 2010; 244 p. (In Russ.) Покровский В.М. Сердечно-дыхательный синхронизм в оценке регуляторно-адаптивных возможностей организма. Краснодар: Кубань-Книга 2010; 244 с.
- Makukhin VV, Pokrovskii VM, Tregubov VG. Parameters of echocardiography and the regulatory-adaptive status of patients with premature ventricular beats of the different causes. *Kubanskii nauchnyi meditsinskii vestnik* 2010; 6: 84-7. (In Russ.) Макухин В.В., Покровский В.М., Трегубов В.Г. и др. Показатели эхокардиографии и состояния регуляторно-адаптивного статуса у пациентов с желудочковой экстрасистолией различного происхождения. *Кубанский научный медицинский вестник* 2010; 6: 84-7.
- Pokrovskii VM, Ponomarev VV, Artyushkov VV, et al. System for determining cardio-respiratory synchronism in human. 2009; Russia, patent 86860. (In Russ.) Покровский В.М., Пономарев В.В., Артюшков В.В. и др. Система для определения сердечно-дыхательного синхронизма у человека. Россия. 2009. Патент № 86860.
- Prokofiev AB. Antiarrhythmic drugs influence on the quality of life of patients with heart rhythm disorders. *Lekarstvennye preparaty i racionalnaia farmakoterapiia* 2013; 1: 39-44. (In Russ.) Прокофьев А.Б. Влияние антиаритмических лекарственных препаратов на качество жизни больных с нарушениями сердечного ритма. *Лекарственные препараты и рациональная фармакотерапия* 2013; 1: 39-44.
- Kanorski SG, Tregubov VG, Pokrovskiy VM. Advantages of quinapril therapy in patients with arterial hypertension and functional class I-II chronic heart failure with preserved left ventricular ejection fraction. *Kardiologija* 2012; 52 (4): 31-8. (In Russ.) Канорский С.Г., Трегубов В.Г., Покровский В.М. Преимущества терапии квинаприлом у пациентов с артериальной гипертензией и хронической сердечной недостаточностью I-II функционального класса и сохраненной фракцией выброса левого желудочка. *Кардиология* 2012; 52 (4): 31-8.
- Tregubov VG, Pokrovskiy VM, Kanorski SG. Quantitative evaluation of regulatory adaptive status in determining the severity of chronic heart failure. *Clinical Medicine* 2012; 8: 32-5. (In Russ.) Трегубов В.Г., Покровский В.М., Канорский С.Г. Количественная оценка регуляторно-адаптивного статуса в определении тяжести хронической сердечной недостаточности. *Клиническая медицина* 2012; 8: 32-5.
- Minuskina LO. Bisoprolol: opportunities in the treatment of hypertension. *Kardiologija* 2012; 52 (6): 80-5. (In Russ.) Минушкина Л.О. Бисопролол: возможности в лечении артериальной гипертонии. *Кардиология* 2012; 52 (6): 80-5.
- Sulimov VA, Napalkov DA. Role of sotalol in the treatment of heart rhythm disturbances: modern approaches. *Pharmateca* 2009; 6: 16-21. (In Russ.) Сулимов В.А., Напалков Д.А. Роль соталола в лечении нарушений сердечного ритма: современные подходы. *Фарматека* 2009; 6: 16-21.

## ВЛИЯНИЕ ТРИМЕТАЗИДИНА НА ПОКАЗАТЕЛИ ФИЛЬТРАЦИОННОЙ И ТУБУЛОИНТЕРСТИЦИАЛЬНОЙ ФУНКЦИЙ ПОЧЕК У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ В СОЧЕТАНИИ С РЕНАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИЕЙ

Козиолова Н. А., Колегова И. И., Суровцева М. В.

**Цель.** Оценка влияния триметазидина на показатели фильтрационной и тубулоинтерстициальной функций почек у больных стенокардией II-III функционального класса (ФК) на фоне стабильной хронической сердечной недостаточности (ХСН) II-III ФК в сочетании с хронической болезнью почек (ХБП) 3 стадии.

**Материал и методы.** Обследовано 288 больных стабильной стенокардией II-III ФК, среди которых была выделена когорта из 162 (56,3%) больных ХСН II-III ФК. Среди них у 62 (38,3%) пациентов была зарегистрирована ХБП 3 стадии. Все больные ХСН и ХБП 3 стадии были рандомизированы на две равные группы в зависимости от вида медикаментозного вмешательства. Пациентам первой группы к стандартному лечению ХСН и ишемической болезнью сердца (ИБС), был добавлен препарат триметазидин (Предуктал МВ®, фирмы Servier, Франция) 35 мг 1 раз в день утром, во второй группе пациенты лечились аналогично без применения триметазидина. Длительность лечения составила 6 месяцев. Для оценки функций почек определяли скорость клубочковой фильтрации (СКФ) (СКД-EPIcre), рассчитанную по креатинину сыворотки крови, цистатин С в крови и СКФ (СКД-EPIcys), рассчитанную по цистатину С, соотношение альбумина к креатинину в разовой порции (UACR), молекулы повреждения канальцев почек (KIM-1) в моче, тканевый ингибитор матриксных протеиназ 1 типа в крови (TIMP-1).

**Результаты.** Включение в стандартную терапию больных ИБС и ХСН в сочетании с ХБП 3 стадии триметазидина обеспечивает не только улучшение клинического течения заболеваний, увеличение толерантности к физической нагрузке, но и демонстрирует регресс нарушений функции почек по данным динамики снижения цистатина С ( $p=0,005$ ), увеличения СКФ, рассчитанной по цистатину С ( $p=0,012$ ), уменьшения UACR ( $p=0,002$ ), KIM-1 ( $p<0,001$ ), восстанавливает благоприятный коллагенолиз в интерстиции почек по результатам динамики снижения TIMP-1 ( $p<0,001$ ).

**Заключение.** Триметазидин проявляет нефропротективный эффект при включении его в терапию больных ИБС и ХСН в сочетании с ХБП 3 стадии. Этот эффект характеризуется улучшением фильтрационной функции, снижением

экскреции альбумина с мочой, уменьшением канальцевых нарушений за счет подавления коллагенообразования в интерстиции почек.

**Российский кардиологический журнал 2018, 1 (153): 57–62**

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-1-57-62>

**Ключевые слова:** стенокардия, сердечная недостаточность, ренальная дисфункция, триметазидин.

ФГБОУ ВО Пермский государственный медицинский университет им. академика Е. А. Вагнера Минздрава России, Пермь, Россия.

Козиолова Н. А.\* — д.м.н., профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней № 2, Колегова И. И. — аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней № 2, Суровцева М. В. — д.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней № 2.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): [nakoziolova@mail.ru](mailto:nakoziolova@mail.ru)

ДД ЛЖ — диастолическая функция левого желудочка, ИБС — ишемическая болезнь почек, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ФК — функциональный класс, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ХБП — хроническая болезнь почек, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭКГ — электрокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография, KIM-1 — молекулы повреждения канальцев почек 1 типа, NT-проBNP — N-терминальный фрагмент натрийуретического пептида, TIMP-1 — тканевый ингибитор матриксных протеиназ 1 типа, UACR — соотношение альбумина к креатинину мочи в разовой порции.

Рукопись получена 08.02.2018

Рецензия получена 11.02.2018

Принята к публикации 12.02.2018

## TRIMETAZIDINE INFLUENCE ON FILTRATION AND TUBULOINTERSTITIAL FUNCTION OF KIDNEYS IN ISCHEMIC HEART DISEASE PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE AND RENAL DYSFUNCTION

Koziolova N. A., Kolegova I. I., Surovtseva M. V.

**Aim.** Evaluation of trimetazidine influence on the parameters of filtration and tubulo-interstitial function of kidneys in angina patients of II-III functional class (FC) and stable chronic heart failure (CHF) of II-III FC with chronic kidney disease (CKD) stage 3.

**Material and methods.** Totally, 288 stable angina (II-III FC) patients included, among them a cohort selected of 162 (56,3%) CHF II-III FC. In 62 (38,3%) CKD of stage 3 was diagnosed. All CHF and stage 3 CKD patients were randomized to equal 2 groups depending on the kind of treatment. First group patients, together with standard CHF and coronary heart disease (CHD) management, were taking trimetazidine (Preductal MR®, Servier, France) 35 mg in the morning, and the second group patients did not receive trimetazidine. Treatment duration lasted 6 months. For renal function assessment, glomerular filtration rate (GFR) was implemented (CKD-EPIcre), calculated via serum creatinine and cystatin C in the blood (CKD-EPIcys), albumin-creatinine ratio in single urine portion (UACR), molecules of tubules damage (KIM-1) in urea, tissue inhibitor of matrix proteases type 1 in the blood (TIMP-1).

**Results.** Introduction of trimetazidine to the standard therapy of CHD with CHF and CKD stage 3 makes it to not only improve clinical course of the disease, but

increases exercise tolerance and demonstrates regression of disorder of kidney function by the dynamics of cystatin C ( $p=0,005$ ), GFR increase, calculated by cystatin C ( $p=0,012$ ), decrease of UACR ( $p=0,002$ ), KIM-1 ( $p<0,001$ ), restores positive collagenolysis in renal interstitium by dynamics of TIMP-1 decline ( $p<0,001$ ).

**Conclusion.** Trimetazidine shows nephroprotective effect if added to the treatment of CHD and CHF patients comorbid with CKD stage 3. The effect is characterized by improved filtration function, decrease of albumin secretion with urine, decrease of tubular disorder by suppression of collagen formation in renal interstitium.

**Russ J Cardiol 2018, 1 (153): 57–62**

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-1-57-62>

**Key words:** angina, heart failure, renal dysfunction, trimetazidine.

E. A. Wagner Perm State Medical University of the Ministry of Health, Perm, Russia.

В реальной клинической практике больные ишемической болезнью сердца (ИБС) и хронической сердечной недостаточностью (ХСН) характеризуются наличием множественной коморбидной патологии [1]. Исследователи указывают, что больные со снижением фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) имеют от 4 до 7 и более коморбидных состояний, что приводит к увеличению риска полифармации более чем в 4,5 раза. Одним из частых коморбидных состояний, которые сопровождают ХСН ишемической этиологии, наряду с сахарным диабетом 2 типа, хронической обструктивной болезнью легких, анемией, является хроническая болезнь почек (ХБП) [2]. Наличие ХБП у больных ХСН значительно ухудшает прогноз и увеличивает риск смертельных исходов более чем в 1,5 раза [3].

Полиморбидность при ХСН и ИБС неизменно ведет к полипрагмазии и риску развития неблагоприятных лекарственных взаимодействий.

Триметазидин, миокардиальный цитопротектор, хорошо известный антиангинальный и антиишемический препарат, включен на основании многоцентровых рандомизированных клинических исследований (РКИ) в российские и международные рекомендации по лечению не только различных форм ИБС, но и ХСН. Результаты последних РКИ и их мета-анализов представляют триметазидин как препарат, способный предотвращать и лечить контраст-индуцированную нефропатию (КИН) со значительным снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ) [4]. В экспериментальных исследованиях триметазидин предупреждал острое повреждение почек при шоке и сепсисе. Данные о влиянии триметазида на ренальную дисфункцию, особенно, на канальцевые нарушения, при ХБП и длительном его применении практически отсутствуют. Ограничением проведения таких исследований являются противопоказания для использования триметазида у больных с клиренсом креатинина менее 30 мл/мин, и требование снижения дозы при клиренсе креатинина менее 60 мл/мин. Представленные выше данные демонстрируют противоположные мнения о триметазидине по влиянию на ренальную дисфункцию: с одной стороны, этот препарат проявляет нефропротективные свойства при остром повреждении почек, с другой стороны, имеются значительные ограничения его применения у больных с ХБП.

Следовательно, выбор оптимальной и полипатогенетической терапии для больных ИБС и ХСН на фоне полиморбидности является актуальной задачей кардиологии и терапии. Одним из решений этой задачи могут быть исследования, направленные на изучение дополнительных свойств известных препаратов, которые позволят в определенной мере предотвратить полипрагмазию и лекарственные взаимодействия.

Целью нашего исследования явилась оценка влияния триметазида на показатели фильтрационной и тубулоинтерстициальной функций почек у больных стенокардией II-III ФК на фоне стабильной ХСН II-III ФК в сочетании с ХБП 3 стадии.

### Материал и методы

В амбулаторных условиях на приеме кардиолога в течение года было обследовано 288 больных стабильной стенокардией II-III ФК, среди которых была выделена когорта из 162 больных ХСН II-III ФК. Среди них у 62 пациентов была зарегистрирована хроническая болезнь почек 3 стадии согласно классификации K/DIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes, 2002).

Критериями включения в исследование являлись: возраст от 30 до 65 лет; наличие стабильной стенокардии II-III ФК, наличие стабильной ХСН II-III ФК, наличие ХБП 3 стадии, получение информированного согласия на участие в исследовании. Критерии исключения из исследования были следующие: острый коронарный синдром, перенесенный в течение последних 3 мес.; вторичная стенокардия, ХСН, не связанная с ИБС, I и выше IIБ стадии, I и IV ФК; ХБП выше 3 стадии; собственно заболевания почек, сопровождающиеся выраженной структурной перестройкой (хронический пиелогломерулонефрит, поликистоз и врожденные аномалии почек, гидронефроз), тяжелая печеночная недостаточность; инсульт или транзиторная ишемическая атака, перенесенные в течение последних 3 мес.; хирургические вмешательства в течение последних 3 мес.; онкологические заболевания; острые воспалительные и инфекционные заболевания; деменция и психические заболевания, препятствующие подписанию информированного согласия и дальнейшему адекватному контакту с больным в период наблюдения и лечения; непереносимость или противопоказания к триметазидину.

Все больные ХСН ишемической этиологии и ХБП 3 стадии методом простой рандомизации были разделены на две равные группы по 31 человеку в зависимости от вида медикаментозного вмешательства. Пациентам первой группы к стандартному лечению ХСН и ИБС, назначаемому в соответствии с рекомендациями Российского и Европейского кардиологических обществ (2017, 2016), а также с медико-экономическими стандартами, был добавлен препарат триметазидин (Предуктал МВ® фирмы "Servier", Франция) 35 мг 1 раз в день утром, во второй группе пациенты лечились аналогично без применения триметазида. Длительность лечения составила 6 мес.

Диагноз стабильной стенокардии II-III ФК подтверждался клинически и/или по результатам нагрузочных тестов и/или суточного мониторирования электрокардиограммы (ЭКГ).

Верификация ХСН проводилась на основании соответствующих клинических симптомов и/или признаков, дисфункции левого желудочка при проведении эхокардиографии (ЭхоКГ) и/или увеличения уровня N-терминального фрагмента натрийуретического пептида (NT-proBNP). Оценка ФК ХСН производилась по шкале ШОКС (Шкала Оценки Клинического Состояния) в модификации В.Ю. Мареева (2000г) и тесту 6-минутной ходьбы.

ЭхоКГ проводилась с использованием прибора VIVID 7 (GE Healthcare, США) по стандартной методике, рекомендованной Американским и Европейским обществом эхокардиографии с определением фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) по методу Simpson. Сохраненной систолическую функцию ЛЖ считали при ФВ ЛЖ более 50%. Диастолическую функцию ЛЖ (ДД ЛЖ) оценивали по тканевой визуализации диастолических скоростей движения фиброзного кольца митрального клапана. Нормальными значениями считали  $e' > 8$  см/с,  $e' > 10$  см/с или среднее  $e' > 9$  см/с или  $E/e' > 15$  или комбинация этих показателей.

Уровень NT-proBNP в сыворотке крови определялся с использованием реактивов "Biomedica Group" (Австрия) методом иммуноферментного анализа на анализаторе Immulite 1000 (DPC, США). Референсными нормальными значениями NT-proBNP с использованием указанных реактивов считали уровень 4,45-8,25 фмоль/л.

Наличие ХБП 3 стадии определяли по уровню СКФ в диапазоне 30-59 мл/м<sup>2</sup>, рассчитанной по креатинин-зависимой формуле СКД-EPICre (Chronic kidney disease Epidemiology Collaboration) и по формуле СКД-EPICys с использованием цистатина С, определяемым в сыворотке крови. Концентрация цистатина С в сыворотке крови измерялась методом иммуноферментного анализа с применением реактива "BioVendor" (Чехия). Референсными нормальными значениями цистатина С считали 1043,1+107,5 нг/мл.

Степень экскреции альбумина с мочой определяли по соотношению альбумина к креатинину в разовой порции мочи (Urine Albumin-to-Creatinine Ratio, UACR). Нормальными значениями считали уровень UACR менее 30 мг/г.

Для оценки канальцевой дисфункции почек определялись молекулы повреждения почек 1 типа (КИМ-1) в моче методом иммуноферментного анализа с применением реактива "R&D Systems" (США). Нормальными референсными значениями КИМ-1 считали 0,003-0,046 нг/мл.

Для оценки состояния коллагенового матрикса в интерстициальной ткани почек определялся уровень тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ 1 типа (ТИМР-1) методом иммуноферментного анализа с помощью реактива "Bio Source EUROPE S.A."

(Бельгия) на анализаторе Stat Fax 303 Plus (Awareness Technology, США). Референсные нормальные значения ТИМР-1 составляли 111-138 нг/мл.

Статистическую обработку полученных результатов осуществляли при помощи программы STATISTICA 7.0. Для количественных признаков были рассчитаны среднее арифметическое значение (M) и среднее квадратичное отклонение среднего (M±SD); медианы, нижнего и верхнего квартилей (Me [LQ;UQ]). Для качественных признаков были рассчитаны абсолютная частота проявления признака (количество обследованных), частота проявления признака в процентах (%). Анализ вида распределения осуществлен с использованием критерия Шапиро-Уилка. Для ряда данных гипотеза о нормальности распределения была отвергнута. Для статистического анализа данных при нормальном распределении использовали параметрические методы: для количественных показателей — критерий Стьюдента, для качественных показателей — критерий  $\chi^2$ . При сравнении показателей двух групп при ненормальном распределении статистическая обработка была проведена с использованием непараметрических критериев: для количественных показателей — критерий Манна-Уитни; для качественных показателей — критерий  $\chi^2$ . Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы, свидетельствующий об отсутствии значимых различий, принимали равным  $p < 0,05$ .

## Результаты

При сравнении групп по исходным данным не было выявлено достоверных различий по клинико-anamnestическим показателям, тяжести стабильной стенокардии и ХСН, функциональному состоянию левого желудочка и почек, сопутствующей патологии, структуре медикаментозного лечения.

В ходе исследования препарат триметазидин хорошо переносился пациентами. Потребности в отмене препарата не возникло. На фоне лечения были зарегистрированы следующие кратковременные нетяжелые побочные эффекты: у 1 (3,2%) больного — умеренные диспептические явления, у 1 (3,2%) больного — незначительное головокружение. Во второй группе в ходе лечения у 6 (19,4%) больных потребовалось усилить антиангинальную терапию, у 8 (25,8%) — терапию ХСН без включения в структуру лечения триметазидина. Через 6 месяцев терапии достоверных различий по структуре, выбору и дозам используемых препаратов между группами не было выявлено.

Включение в терапию больных стабильной стенокардией II-III ФК и ХСН преимущественно с сохраненной ФВ ЛЖ привело достоверному снижению ФК стенокардии и ХСН, увеличению дистанции при проведении теста 6-минутной ходьбы, улучшению диа-

Таблица 1

Динамика показателей, отражающих состояние функции почек, на фоне терапии по группам обследуемых (n=62)

Показатель, Δ%	1 группа (n=31, стандартная терапия + триметазидин)	2 группа (n=31, стандартная терапия)	p
Креатинин сыворотки крови	-4,52 [-8,12;2,18]	-2,45 [-4,89;5,13]	0,238
СКФ (СКD-EPIcre)	3,29 [-3,19;8,27]	1,87 [-7,13;4,64]	0,091
Цистатин С	-25,6 [-48,6;-8,4]	-5,3 [-28,6;8,8]	0,005
СКФ (СКD-EPIcys)	8,23 [-0,74;14,31]	3,41 [-6,07;7,04]	0,012
UACR	-5,12 [-8,45;3,40]	1,24 [-8,31;13,74]	0,002
KIM-1	-22,74±6,81	-5,06±1,78	<0,001
TIMP-1	-18,3±5,1	4,6±0,7	<0,001

**Сокращения:** СКФ — скорость клубочковой фильтрации, KIM-1 — молекулы повреждения почек 1 типа, TIMP-1 — тканевый ингибитор матриксных металлопротеиназ 1 типа, UACR — соотношение альбумина к креатину в разовой порции мочи.

столической функции ЛЖ, уменьшению концентрации в крови NT-proBNP в сравнении с группой пациентов, находящихся на стандартной терапии.

На фоне комплексной терапии ИБС и ХСН в обеих группах больных отмечена положительная динамика показателей, отражающих структурно-функциональное состояние почек.

Динамика показателей, отражающих структурно-функциональное состояние почек, на фоне терапии по группам обследуемых представлена в таблице 1.

В первой группе пациентов, получавших к стандартной терапии триметазидин, отмечалось снижение креатинина сыворотки крови на 4,52 [-8,12;2,18]%, в группе стандартной терапии — на -2,45 [-4,89;5,13]%, без достоверных различий между группами (p=0,238). В обеих группах отмечено незначительное увеличение СКФ (СКD-EPIcre) с тенденцией большего прироста в первой группе: 3,29 [-3,19;8,27]% против 1,87 [-7,13;4,64]% (p=0,091).

Содержание в сыворотке крови цистатина С достоверно снизилось в обеих группах, при этом в группе пациентов, получавших в составе терапии триметазидин, данный показатель снизился на 25,6 [-48,6;-8,4]%, что достоверно больше, чем во второй группе, в которой концентрация цистатина С уменьшилась на -5,3 [-28,6;8,8]% (p=0,005).

Снижение цистатина С в крови обеспечило увеличение СКФ (СКD-EPIcys), более выраженное в группе больных, получающих в комплексной терапии триметазидин: 8,23 [-0,74;14,31]% против 3,41 [-6,07;7,04]% (p=0,012).

Во второй группе больных на фоне лечения экскреция альбумина с мочой по показателю UACR практически не изменилась, ее динамика оставила 1,24 [-8,31;13,74]%. В первой группе включение в терапию триметазидина привело к достоверному уменьшению данного показателя на 5,12 [-8,45;3,40]% (p=0,002).

Положительная динамика канальцевых нарушений почек, оцененная по снижению показателя KIM-1, была также отмечена в первой группе больных,

получающих триметазидин, по сравнению со второй группой: 22,74±6,81% против -5,06±1,78 (p<0,001).

Показатель, отражающий состояние интерстиция почек в отношении выраженности процессов коллагенообразования, TIMP-1 у больных первой групп на фоне терапии триметазидином в структуре лечения ИБС и ХСН достоверно уменьшился по сравнению с первоначальным уровнем, что составило -18,3±5,1%. Во второй группе данный показатель увеличился по сравнению с исходным значением без достоверных различий, что составило 4,6±0,7%. Различия динамики показателя TIMP-1 между группами было достоверным (p<0,001).

Таким образом, включение в стандартную терапию больных ИБС и ХСН в сочетании с ХБП 3 стадии триметазидина обеспечивает не только улучшение клинического течения стенокардии и ХСН, увеличение толерантности к физической нагрузке, но и нефропротективный эффект, характеризующийся улучшением фильтрационной способностью почек, уменьшением выраженности канальцевых повреждений, вероятно, за счет подавления коллагенообразования в интерстициальной ткани почек.

### Обсуждение

В работе подтвержден антиангинальный эффект триметазидина и его способность уменьшать клиническую симптоматику ХСН, благоприятно влиять на ДД ЛЖ. Учитывая большую распространенность ХБП как среди больных ИБС, так и среди больных с ХСН, высокую частоту назначения антиангинального препарата триметазидин как у больных стабильной стенокардией, так и при недостаточности кровообращения ишемического генеза, целью настоящего исследования явилась оценка влияния его на функциональное состояние почек у коморбидных больных с ренальной дисфункцией.

Использование в работе более чувствительных маркеров клубочковых и канальцевых нарушений почек и их динамики на фоне лечения позволило

# Переход на новую форму

Уважаемые коллеги!

Компания АО «Сервьё» сообщает о завершении с января 2018 г. производства формы лекарственного препарата Предуктал МВ 35 мг и полном переходе на новую форму выпуска – Предуктал ОД 80 мг.

**Новая лекарственная форма – Предуктал ОД (МНН триметазидин) – капсулы с пролонгированным высвобождением, дозировка 80 мг, упаковка №30 и №60.**

Режим дозирования новой формы Предуктал ОД 80 мг – одна капсула в сутки. Благодаря инновационной технологии при приеме препарата обеспечивается пролонгированное высвобождение триметазидина в ЖКТ с поддержанием его стабильной концентрации в плазме крови в течение 24 часов. Применение новой формы препарата позволит значительно увеличить приверженность пациентов лечению за счет однократного приема, что в свою очередь позволит более эффективно контролировать симптомы стабильной стенокардии.

Фармакокинетическая эквивалентность Предуктала МВ для двукратного приема (35 мг) и новой формы Предуктала ОД 80 мг для однократного приема доказана в сравнительном исследовании, необходимом для регистрации препарата и проведенном согласно европейским требованиям и стандартам.

Предуктал ОД 80 мг сохраняет все свойства Предуктала МВ 35 мг, обеспечивая:

- высокую эффективность по снижению приступов стенокардии;
- улучшение функционального класса ИБС и ХСН;
- уменьшение ремоделирования миокарда и повышение выживаемости больных.

Компания АО «Сервьё» направляет максимум своих усилий на удовлетворение потребностей пациентов благодаря вкладу в терапевтический прогресс. Именно это послужило стимулом для создания инновационной, более удобной и эффективной формы выпуска. Использование Предуктала ОД 80 мг позволит повысить приверженность большинства пациентов проводимой терапии на фоне высокой эффективности и переносимости.



Apple, the Apple logo and iPhone are trademarks of Apple Inc., registered in the U.S. and other countries. App Store is a service mark of Apple Inc. Google Play and the Google Play logo are trademarks of Google Inc.

www.onedayhelp.ru



24 НОВАЯ ФОРМА

## ОТ ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО КРИЗИСА К КОМФОРТНОЙ ЖИЗНИ

Базовый антиишемический препарат. Теперь 1 капсула в день

**СОСТАВ** \* 1 твердая капсула с пролонгированным высвобождением содержит триметазидин дигидрат/леридал 80 мг. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ** \* длительная терапия ишемической болезни сердца: профилактика приступов стабильной стенокардии в составе моно- или комбинированной терапии. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ** \* Внутрь, по 1 капсуле 1 раз в сутки, утром во время завтрака. Одинаковая доза от лечения может быть проведена после трех месяцев приема препарата. Прием препарата следует прекратить, если за это время улучшения не наступило. Пациенты с почечной недостаточностью умеренной степени тяжести (КК 30-60 мл/мин) рекомендуются сниженные дозы, т.е. 1 таблетка, содержащая 35 мг триметазидина, в день. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ** \* Повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата. Болезнь Паркинсона, симптомы паркинсонизма, тремор, синдром «беспокойных ног» и другие, связанные с ними двигательные нарушения. Тяжелая почечная недостаточность (КК < 30 мл/мин). Непереносимость фруктозы/сахарозы, наличие синдрома глюкозо-галактозной мальабсорбции, сахарозо-изомальтозной недостаточности и других ферментопатий, связанных с непереносимостью сахарозы, входящей в состав препарата. Из-за отсутствия достаточного количества клинических данных пациентам до 18 лет назначение препарата не рекомендуется. **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ** \* Предуктал® ОД не предназначен для купирования приступов стенокардии и не показан для начального курса терапии нестабильной стенокардии или инфаркта миокарда на догоспитальном этапе или в первые дни госпитализации. В случае развития приступа стенокардии следует пересмотреть и адаптировать лечение (лекарственную терапию или проведение процедуры реваскуляризации). Предуктал® ОД может вызывать или усугублять симптомы паркинсонизма (тремор, акинезию, повышение тонуса), поэтому следует проводить регулярное наблюдение пациентов, особенно пожилого возраста. Могут отмечаться случаи падения, связанные с неустойчивостью в позе Ромберга и «шаткостью» походки или выраженным снижением АД, особенно у пациентов, принимающих гипотензивные препараты. **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ** \* **БЕРЕМЕННОСТЬ И ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ** \* Не рекомендуется во время беременности. Не следует применять в период грудного вскармливания. **ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ АВТОТРАНСПОРТОМ И ВЫПОЛНЯТЬ РАБОТЫ, ТРЕБУЮЩИЕ ВЫСОКОЙ СКОРОСТИ ПСИХОМОТОРНЫХ РЕАКЦИЙ** \* Наблюдались случаи головокружения и сонливости, что может повлиять на способность к управлению автотранспортом и выполнению работ, требующих повышенной скорости физической и психической реакций. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ** \* Часто: боль в животе, диарея, диспепсия, тошнота, рвота, астения, головокружение, головная боль, кожная сыпь, зуд, крапивница, астения. Редко: ощущение сердцебиения, экстрасистолия, тахикардия, выраженное снижение АД, ортостатическая гипотензия, которая может сопровождаться общей слабостью, головокружением или потерей равновесия, особенно при одновременном приеме гипотензивных препаратов, «приливы» крови к коже лица. Неупорядоченным частотам: заложенность носа, симптомы паркинсонизма (тремор, акинезия, повышение тонуса), «шаткость» походки, синдром «беспокойных ног», другие связанные с ними двигательные нарушения, обычно обратимые после прекращения терапии, нарушения сна (бессонница, сонливость), острый генерализованный эпилептический приступ, отек Квинке, агранулоцитоз, тромбоцитопения, тромбоцитопеническая пурпура, гематит. **ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА** \* Триметазидин предотвращает снижение внутриклеточной концентрации аденозинтрифосфата (АТФ) путем сохранения энергетического метаболизма клеток в состоянии гипоксии. Триметазидин не оказывает прямого воздействия на показатели гемодинамики. **ФОРМА ВЫПУСКА** \* Капсулы с пролонгированным высвобождением 80 мг. По 10 капсул в блистер из ПА/Ал/ПВХ пленки и фольги алюминиевой. По 3 или 6 блистеров с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную. По 6 капсул в блистер из ПА/Ал/ПВХ пленки и фольги алюминиевой. По 3 блистера с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную.

продемонстрировать нефропротективный эффект препарата триметазидин у больных ИБС и ХСН на фоне ХБП 3 стадии.

В последние годы в литературе накопилось много данных о том, что триметазидин способен предупреждать и устранять острое повреждение почек и КИН [5]. Так, в мета-анализе РКИ Ye Z, et al. было найдено, что триметазидин, применяемый в течение 24 часов до процедуры и не более 7 дней после манипуляции, предупреждает развитие КИН на 73% (95% ДИ: 0,16-0,46,  $p < 0,001$ ) [6].

Кроме того, этот эффект триметазидина сохраняется и у больных с ХБП. Так, в мета-анализе РКИ Nadkarni GN, et al. было продемонстрировано, что триметазидин у больных с исходным высоким уровнем сывороточного креатинина в диапазоне 1,3-2,0 мг/дл предупреждал развитие КИН на 89% (95% ДИ: 0,06-0,16,  $p = 0,01$ ) [4]. Причем профилактический эффект триметазидина в отношении КИН подтвержден в эксперименте на животных гистологически [7].

Нефропротективный эффект триметазидина при краткосрочном применении был получен и при шоковых состояниях [8].

В литературе представлено минимальное количество клинических исследований, в которых бы изучался долгосрочный эффект триметазидина у больных с ренальной дисфункцией. Можно предположить, что наше исследование внесет определенный вклад в изучение данной проблемы. В одном из экспериментальных исследований на животных, в котором оценивался долгосрочный эффект триметазидина при диабетической нефропатии иммуногистохимическим методом было найдено, что триметазидин оказывает благоприятные эффекты на почечную ткань и каналцы, которые ассоциировались со снижением фибронектина, экспрессии синтазы оксида азота и уменьшением протеинурии [9].

Механизмы нефропротективного эффекта триметазидина до конца не ясны и широко обсуждаются в литературе. Мы по результатам работы предположили, что одним из механизмов торможения прогрессирования ренальной дисфункции при использовании триметазидина может быть его способность подавлять коллагенообразование в интерстиции почек за счет снижения TIMP-1. Этот вывод аргументируется данными еще одного экспериментального исследования на животных, в котором было показано, что триметазидин уменьшает развитие тубулоинтерстициального фиброза и ограничивает экспрессию рецепторов к альфа-актину гладких мышц и цитруллинированному белку виментину [10].

Из других обсуждаемых механизмов триметазидина как нефропротектора обсуждается его способность подавлять оксидативный стресс при почечном повреждении [9], участвовать в регуляции нейропептидов Y системы, которые могут улучшать микроциркуляцию [11], увеличивать уровень микроРНК-21 на CD4+ рецепторах Т-лимфоцитов, которые участвуют в блокировании апоптоза и развитии фиброза в тканях [12], снижать экспрессию супрессора опухолевого роста PDCD4, транскрипционного ядерного фактора “каппа-би” (NF- $\kappa$ B, p65), фактора некроза опухоли альфа, обеспечивая подавление неспецифического воспаления сосудистой стенки и контроль экспрессии генов апоптоза [13] и ряд других.

Все эти особые свойства препарата триметазидин являются весомым аргументом для перспективного его изучения и при других заболеваниях, не связанных с ИБС и ХСН, таких как периферические заболевания артерий, кардиомиопатия неишемического генеза, сепсис, поражения миокарда на фоне химиотерапии, диабетическая миокардиодистрофия и другие, некоторые из которых уже представлены в различных клинических и экспериментальных исследованиях [14].

## Литература

- Baron-Franco B, McLean G, Mair FS, et al. Comorbidity and polypharmacy in chronic heart failure: a large cross-sectional study in primary care. *Br J Gen Pract.* 2017; 67 (658): e314-e20.
- Page RL 2nd, Lindenfeld J. The comorbidity conundrum: a focus on the role of noncardiovascular chronic conditions in the heart failure patient. *Curr Cardiol Rep.* 2012; 14 (3): 276-84.
- Rushton CA, Satchithananda DK, Jones PW, Kadam UT. Non-cardiovascular comorbidity, severity and prognosis in non-selected heart failure populations: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2015; 196: 98-106.
- Nadkarni GN, Konstantinidis I, Patel A, et al. Trimetazidine Decreases Risk of Contrast-Induced Nephropathy in Patients With Chronic Kidney Disease: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2015; 20 (6): 539-46.
- Navarese EP, Gurbel PA, Andreotti F, et al. Prevention of contrast-induced acute kidney injury in patients undergoing cardiovascular procedures—a systematic review and network meta-analysis. *PLoS One.* 2017; 12 (2): e0168726.
- Ye Z, Lu H, Su Q, et al. Clinical effect of trimetazidine on prevention of contrast-induced nephropathy in patients with renal insufficiency: An updated systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2017; 96 (9): e6059.
- Akgüllü Ç, Saruhan T, Eryılmaz U, et al. The first histopathological evidence of trimetazidine for the prevention of contrast-induced nephropathy. *Ren Fail.* 2014; 36 (4): 575-80.
- Zhang R, Wei J, Yin H, Zhu Y. Effect of trimetazidine on renal function in patients with shock. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue.* 2014; 26 (4): 219-22.
- Karadeniz T, Cavusoğlu T, Turkmen E, et al. Experimental comparison of protective characteristics of enalapril and trimetazidine in diabetic nephropathy. *Ren Fail.* 2014; 36 (8): 1283-90.
- Cau J, Favreau F, Tillement JP, et al. Trimetazidine reduces early and long-term effects of experimental renal warm ischemia: a dose effect study. *J Vasc Surg.* 2008; 47 (4): 852-60.
- Chen A, Li W, Chen X, et al. Trimetazidine attenuates pressure overload-induced early cardiac energy dysfunction via regulation of neuropeptide Y system in a rat model of abdominal aortic constriction. *BMC Cardiovasc Disord.* 2016; 16 (1): 225.
- Su Q, Li L, Zhao J, et al. Effects of trimetazidine on periprocedural microRNA-21 expression by CD4+ T lymphocytes in patients with unstable angina pectoris. *Oncotarget.* 2017; 8 (62): 104992-99.
- Su Q, Li L, Zhao J, et al. Effects of Trimetazidine on PDCD4/NF- $\kappa$ B/TNF- $\alpha$  Pathway in Coronary Microembolization. *Cell Physiol Biochem.* 2017; 42 (2): 753-60.
- Zou H, Zhu XX, Ding YH, et al. Trimetazidine in conditions other than coronary disease, old drug, new tricks? *Int J Cardiol.* 2017 May 1; 234: 1-6.

**РИСК КАРДИОЭМБОЛИЙ И ПРОБЛЕМА ИНДИВИДУАЛИЗАЦИИ ПОДХОДА: КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР**Кудинова М. А.<sup>1</sup>, Клыков Л. Л.<sup>1</sup>, Сайкин А. А.<sup>1</sup>, Ромашенко О. В.<sup>1</sup>, Шайдюк О. Ю.<sup>2</sup>

В приведённом клиническом примере иллюстрируется успешное восстановление кровотока после кардиоэмболии в верхнюю мезентериальную артерию без необходимости открытого или лапароскопического вмешательства. Особенность случая состоит в возрасте больной — более 90 лет, а также в том, что развитие ишемического синдрома было отсроченным, спустя двое суток после купирования пароксизма фибрилляции предсердий.

Российский кардиологический журнал 2018, 1 (153): 63–65

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-1-63-65>

**Ключевые слова:** эмболия, ушко левого предсердия, антикоагулянты, фибрилляция предсердий, старческий возраст, долгожитель, мезентериальный тромбоз.

<sup>1</sup>ГКБ № 15 им. О. М. Филатова г. Москвы, Москва; <sup>2</sup>ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия.

Кудинова М. А. — к. м. н., зав. кардиологическим отделением, Клыков Л. Л. — к. м. н., зав. отделением интервенционных методов диагностики и лечения, Сайкин А. А. — врач-хирург отделения интервенционных методов диагностики и лечения, Ромашенко О. В. — к. м. н., врач-кардиолог, Шайдюк О. Ю. \* — к. м. н., доцент кафедры госпитальной терапии № 1 л/ф.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

oys@list.ru

АД — артериальное давление, ЧСС — частота сокращений сердца, ЧСЖ — частота сокращений желудочков, ЭКГ — электрокардиограмма, МНО — международное нормализованное отношение.

Рукопись получена 23.01.2018

Рецензия получена 24.01.2018

Принята к публикации 31.01.2018

**RISK OF CARDIOEMBOLISM AND THE ISSUE OF INDIVIDUALIZATION OF APPROACHES: CLINICAL CASE**Kudinova M. A.<sup>1</sup>, Klykov L. L.<sup>1</sup>, Saykin A. A.<sup>1</sup>, Romashenko O. V.<sup>1</sup>, Shaydyuk O. Yu.<sup>2</sup>

The clinical case illustrates successfully restored blood flow after cardioembolism into upper mesenteric artery with none open or laparoscopic surgery. The specifics of this case are patient age: 90 y.o., and that the ischemic syndrome developed delayed — two days after atrial fibrillation paroxysm treatment.

Russ J Cardiol 2018, 1 (153): 63–65

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-1-63-65>

**Key words:** embolism, left atrium appendage, anticoagulants, atrial fibrillation, senile patient, longevity, mesenteric thrombosis.

<sup>1</sup>O. M. Filatov CCH № 15, Moscow; <sup>2</sup>N. I. Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU), Moscow, Russia.

Мезентериальный тромбоз — одно из неотложных состояний, прогноз при котором даже в случае очень быстро оказанной помощи нередко неблагоприятный. В половине случаев острой мезентериальной ишемии причиной является эмболия, в 15–25% случаев — артериальный тромбоз, и в оставшихся случаях — венозный тромбоз. Современные рекомендации по ведению больных мезентериальной ишемией не включают пока доказательную базу первого уровня, поскольку провести многоцентровые рандомизированные исследования острой мезентериальной ишемии технически очень сложно. Летальность при этом состоянии высока и обратно зависит от скорости диагностики и начала лечения. Современные рекомендации указывают на необходимость лапаротомической операции в случае выраженной ишемии кишки и начала перитонита, а также на возможность интервенционного лечения в случае неполной окклюзии артерии [1, 2].

Для оценки риска кардиоэмболии при фибрилляции предсердий применяется модифицированная шкала CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-Vasc. Эта доработанная шкала обобщает вклад основных факторов по их удельному весу, формулируя в итоге вероятность развития системной эмболии (инсульта). Но в некоторых ситуациях ход

событий недостаточно подчинить вероятностной оценке, поскольку особенности больных оказываются на периферии статистического распределения. Предлагаем пример кардиоэмболического мезентериального тромбоза у больной старше 90 лет, закончившегося благополучно.

**Клинический пример**

Больная Т., 90 лет 11 месяцев, поступила в стационар ГКБ № 15 им. О. М. Филатова г. Москвы в жалобами на сердцебиение с частотой сокращений сердца (ЧСС) до 160 в минуту, слабость. Был установлен пароксизм фибрилляции предсердий, начавшийся, согласно анамнезу заболевания, за 1 сутки до госпитализации.

В анамнезе гипертоническая болезнь много лет с повышением артериального давления (АД) до 190/100 мм рт.ст., адаптирована к 150/80 мм рт.ст., холецистэктомия более 20 лет назад, компрессионный перелом поясничных позвонков более 10 лет назад.

Клинически: состояние средней тяжести, сознание несколько снижено. Не выраженное ортопноэ, частота дыханий 20 в минуту, в нижних отделах лёгких мелкопузырчатые хрипы. Границы сердца не расширены, ЧСС 140 в минуту, АД 160/90 мм рт.ст.

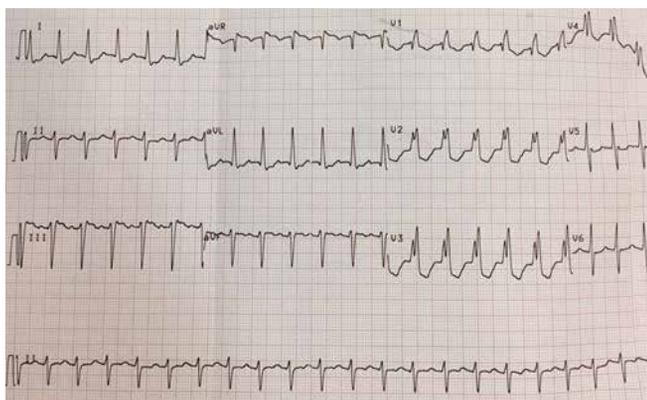


Рис. 1. ЭКГ больной при поступлении.

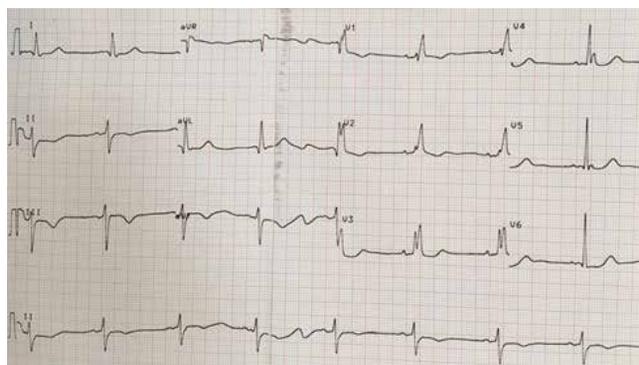


Рис. 2. ЭКГ больной в динамике.



Рис. 3. Компьютерная томограмма.

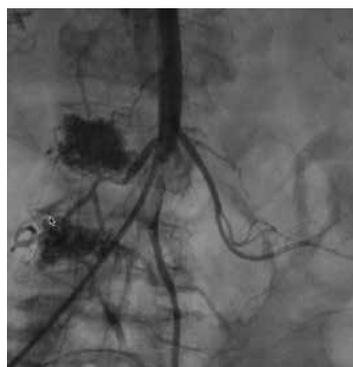


Рис. 4. Ангиография до вмешательства.



Рис. 5. Восстановленный кровоток.

На ЭКГ зарегистрировано трепетание предсердий с частотой сокращений желудочков (ЧСЖ) 152 в минуту, блокада правой ножки пучка Гиса, передней ветви левой ножки пучка Гиса, депрессия сегмента ST V<sub>5-6</sub> до 1 мм (рис. 1).

Больной были назначены антикоагулянты: гепарин 12,5 тыс. ед. подкожно под контролем активированного частичного тромбопластинового времени, варфарин с дальнейшим контролем МНО. Также назначен метопролол 50 мг х 2 р.д., валсартан 40 мг, амиодарон внутривенно с целью медикаментозной кардиоверсии.

По данным эхокардиографии, сократимость миокарда левого желудочка удовлетворительная, фракция выброса 45%, полость не расширена; умеренно расширено левое предсердие до 4,7 см. Умеренная гипертрофия стенок левого желудочка до 1,3 см. Тромбы в полостях сердца при трансторакальном исследовании не визуализируются.

Спустя примерно 20 часов от момента поступления, после постепенного снижения ЧСЖ до 90 в минуту, у больной восстановился синусовый ритм с ЧСС 55 в минуту (рис. 2).

В течение 2 дней на фоне терапии антикоагулянтами состояние оставалось стабильным, однако затем появилась клиническая картина острого живота. Больной была экстренно выполнена компьютерная томография органов брюшной полости и забрюшинного пространства, где подтверждено наличие тромба в верхней брыжеечной артерии, а также выявлены признаки инфаркта правой почки (рис. 3).

Больная экстренно доставлена в ангиографическую операционную, где проведена селективная ангиография верхней брыжеечной артерии и выполнена тромбоэкстракция из верхней брыжеечной артерии доступом через правую общую бедренную артерию. На контрольной ангиограмме кровоток восстановлен, визуализировалась незначительная эмболизация дистальных отделов верхней брыжеечной артерии (рис. 4, 5).

После вмешательства состояние больной стабильное. С сохранённым синусовым ритмом на фоне терапии антикоагулянтами и амиодароном выписана.

### Обсуждение

При расчёте сумма баллов по CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-Vasc равнялась 5, с риском инсульта или системной эмболии в ближайший год 6,7%. У данной больной, несмотря на проводимую терапию двумя антикоагулянтами с достигнутым уровнем антикоагуляции, произошло развитие эмболии. Тромбообразованию способствует множество факторов, начиная генетическими, заканчивая преходящими факторами вроде ответа острой фазы или временной гемоконцентрации; на протромботическую активность крови может влиять даже синдром ночного апноэ, в том числе, центрального генеза [3, 4]. Стечение всех факторов вряд ли возможно прогнозировать шкалами риска. Данный пример пациентки в возрасте почти 91 года, со случившимся кардиоэмболическим синдромом и успешно разрешившимся синдромом ишемии кишки по верхней брыжеечной артерии, демонстрирует индивидуальность каждого клинического случая. С одной стороны, расчётный риск 6,7% не вводит эту больную в группу очень высокого риска, с другой — её сумма баллов по шкале HAS-BLED указывает на низкий риск кровотечений. Как указывается в Европейских рекомендациях по ведению больных фибрилляцией предсердий, назначение антикоагулянтов показано при фибрилляции пред-

сердий и сумме баллов  $\geq 2$  по CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-Vasc [5]. Этой больной они были назначены, однако у неё всё равно развилась ишемия в бассейне мезентериальной артерии. В подобных условиях, вероятно, рекомендована интенсивная терапия антикоагулянтами. Основным вопросом является поиск дополнительных факторов, всё же приведших к событию при достаточно низкой его вероятности. Индивидуализированный подход к ведению больного предполагает поиск дополнительных факторов. Не только оценка риска и назначение препаратов, понижающих риск тромбообразования, входят в общий план лечения, но также поиск индивидуальных особенностей, включая, в последующем, особенности приверженности терапии [6, 7]. У данной больной острое ишемическое событие развилось спустя 3 дня антикоагулянтной терапии, однако благополучно разрешилось благодаря нахождению в хорошо оснащённом стационаре.

Подобные случаи, как, например, приведённый ранее нашим коллективом случай больной 34 лет с рецидивирующей диссекцией коронарных артерий [8], подчёркивают необходимость дальнейшего поиска путей индивидуализации подходов к больным, несмотря на достижения генерализующих методов эмпирического познания. Противоречие обобщенного получения данных и уникальности каждого отдельного человека требует от учёных поиска новых способов работы с данными, а от врачей — осознанного и грамотного подхода, свободного от стереотипов.

### Литература

1. Bala M, Kashuk J, Moore EE, et al. Acute mesenteric ischemia: guidelines of the World Society of Emergency Surgery. *World Journal of Emergency Surgery*; WJES, 2017; 12: 38. DOI: 10.1186/s13017-017-0150-5.
2. Tilsed JVT, Casamassima A, Kurihara H, et al. ESTES guidelines: acute mesenteric ischaemia. *European Journal of Trauma and Emergency Surgery*, 2016; 42: 253-70. DOI: 10.1007/s00068-016-0634-0.
3. Buy MZ, Lebedeva AY, Gordeev IG, et al. Heart rate variability and hemostatic parameters in patients with coronary heart disease and chronic heart failure. *Russ J Cardiol*, 2013; 103 (5): 6-11. (In Russ.) Буй М.З., Лебедева А.Ю., Гордеев И.Г., и др. Связь вариабельности сердечного ритма и показателей системы гемостаза у больных ишемической болезнью сердца, осложнённой хронической сердечной недостаточностью. *Российский кардиологический журнал*, 2013; 103 (5): 6-11. DOI: 10.15829/1560-4071-2013-5-6-11.
4. Gordeev IG, Shaydyuk OY, Taratukhin EO. Sleep apnoea syndrome and cardiovascular disease: a modern view. *Russ J Cardiol*, 2012; 98 (6): 5-12. (In Russ.) Гордеев И.Г., Шайдюк О.Ю., Таратухин Е.О. Синдром апноэ во сне и кардиологическая патология: современный взгляд. *Российский кардиологический журнал*, 2012; 98 (6): 5-12. DOI: 10.15829/1560-4071-2012-6-5-12.
5. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *European Heart Journal*. 2016; 37 (38): 2893-962. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw210.
6. Taratukhin EO. Patient's personality: an interdisciplinary approach to cardiovascular pathology. *Russ J Cardiol*, 2014; 113 (9): 22-5. (In Russ.) Таратухин Е.О. Личность больного: междисциплинарный подход в работе с кардиологической патологией. *Российский кардиологический журнал*, 2014; 113 (9): 22-5. DOI: 10.15829/1560-4071-2014-9-22-25.
7. Taratukhin EO. Biopsychosocial approach — a modern demand for interdisciplinarity. *Russ J Cardiol*, 2015; 9 (125): 80-3. (In Russ.) Таратухин Е.О. Биопсихосоциальный подход — новое требование междисциплинарности. *Российский кардиологический журнал*, 2015; 125 (9): 80-3. DOI: 10.15829/1560-4071-2015-9-80-83.
8. Arefiev MN, Klykov LL, Krylov VV, et al. Myocardial infarction and the issue of individualized management. Clinical case of spontaneous dissection in two coronary arteries. *Cardiovascular Therapy and Prevention*, 2017; 16 (4): 88-92. (In Russ.) Арефьев М.Н., Клыков Л.Л., Крылов В.В. и др. Инфаркт миокарда и проблема индивидуализации лечения. Клинический пример спонтанной диссекции двух коронарных артерий. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*, 2017; 16 (4): 88-92. DOI: 10.15829/1728-8800-2017-4-88-92.

## ВЛИЯНИЕ ТАБАКОКУРЕНИЯ НА ИСХОДЫ И ОСЛОЖНЕНИЯ ПОСЛЕ ОПЕРАЦИЙ КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ

Яблонский П. К.<sup>1,2</sup>, Суховская О. А.<sup>1</sup>

В статье представлен анализ данных литературы о влиянии курения и отказа от курения на эффективность операции коронарного шунтирования и продолжительности жизни больных. В большинстве научных работ приводятся данные об увеличении, как летальности, так и числа осложнений у курящих пациентов. В мета-анализе 564 работ по исследованию влияния курения на исходы операции коронарного шунтирования продемонстрированы убедительные доказательства необходимости прекращения курения. 10, 20 и 30-летние наблюдения после операций коронарного шунтирования демонстрируют преимущества отказа от курения для увеличения продолжительности жизни больных ишемической болезнью сердца. Мета-анализ эффективности различных лекарственных препаратов и методов помощи в отказе от курения у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями был проведен в 2017 г. и показал эффективность лекарственной терапии. Среди препаратов для лечения никотиновой зависимости у больных пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями наибольшей эффективностью обладает вarenиклин, который подтвердил и свою безопасность у пациентов как с хроническими стабильными заболеваниями сердечно-сосудистой системы, так и у пациентов с острым коронарным синдромом. Для преодоления психологической компоненты зависимости целесообразно проведение когнитивно-поведенческой терапии, которая может быть осуществлена специалистами Консультативного телефонного центра помощи в отказе от потребления табака, организованного Министерством здравоохранения Российской Федерации.

Российский кардиологический журнал 2018, 1 (153): 66–71  
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-1-66-71>

**Ключевые слова:** коронарное шунтирование, клинические исходы, осложнения, курение, табачная зависимость.

<sup>1</sup>ФГБУ СПбНИИ фтизиопульмонологии Минздрава России, Санкт-Петербург;  
<sup>2</sup>ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский университет, Санкт-Петербург, Россия.

Яблонский П. К. — д.м.н., профессор, директор, главный специалист по торакальной хирургии Минздрава России, декан медицинского факультета, Суховская О. А.\* — д.б.н., руководитель Консультативного телефонного центра помощи в отказе от потребления табака.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): [sukhovskaia@mail.ru](mailto:sukhovskaia@mail.ru)

КШ — коронарное шунтирование, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТК — табакокурение.

Рукопись получена 08.12.2017  
 Рецензия получена 12.12.2017  
 Принята к публикации 19.12.2017

## SMOKING INFLUENCE ON THE OUTCOMES AND COMPLICATIONS OF CORONARY BYPASS SURGERY

Yablonsky P. K.<sup>1,2</sup>, Sukhovskaya O. A.<sup>1</sup>

In the article, the analysis provided, of the literary data on smoking and smoking cessation influence on coronary bypass surgery efficacy and life duration of the patients. Most scientific articles provide data on the increase of both the mortality and complications number in smokers. Meta-analysis of 564 works on the influence of smoking on coronary bypass outcomes, convincing evidence was provided on the necessity to quit smoking. Ten, 20- and 30-year lasting observations post coronary bypass surgery demonstrate the benefits of smoking cessation for life duration increase in coronary heart disease. Meta-analysis of the various approaches efficacy in cardiovascular patients has been done in 2017 and shows the efficacy of medication therapy. Among the drugs for nicotine addiction treatment in cardiovascular patients, the most effective is varenicline, with confirmed safety in chronic stable cardiovascular disorders patients, as in acute coronary heart disease patients. To

overcome the psychological component of the addiction it is worthy to conduct cognitive-behavioral therapy that can be done by the specialists of Call Center for smoking cessation organized by the Ministry of Health of Russian Federation.

Russ J Cardiol 2018, 1 (153): 66–71  
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-1-66-71>

**Key words:** coronary bypass, clinical outcomes, complications, smoking, tobacco addiction.

<sup>1</sup>SPb SRI of Phthisiopulmonology of the Ministry of Health, Saint-Petersburg; <sup>2</sup>Saint-Petersburg University, Saint-Petersburg, Russia.

Проблема табакокурения (ТК) чрезвычайно актуальна для Российской Федерации: по данным исследования, проведенного Министерством здравоохранения в 2016 г. в России курят 30,9% взрослого населения, в том числе 50,9% мужчин и 14,3% женщин [1]. И хотя введение 15 Федерального закона (“Об охране здоровья граждан от воздействия окружающего табачного дыма и последствий потребления табака”) привело к снижению воздействия окружающего табачного дыма на население [2], и число курящих снизилось по сравнению с 2009 г. [1], наша страна входит в число стран с наибольшим потреблением табака.

Табакокурение является одним из основных факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний

(ССЗ), в том числе ишемической болезни сердца (ИБС) [3–5]. Доказано, что под воздействием токсичных компонентов табачного дыма у курящего человека происходит гиперактивация симпатно-адреналовой системы, которая приводит к избытку катехоламинов и способствует гиперкоагуляции, вазоконстрикции, развитию дислипидемии и инсулинорезистентности [6–8].

Среди больных ССЗ и, в частности, ИБС, курение очень распространено. По разным исследованиям, среди больных, нуждающихся в проведении операции коронарного шунтирования (КШ) в России, пациенты курят в 46–49% случаев [9, 10], в западных странах число курящих превышает 30%, в Китае — 58,6% [11–13].

Операция КШ является одним из самых эффективных методов лечения ИБС, позволяющим пациентам вернуться к нормальной активной жизни, улучшить качество жизни, связанное со здоровьем [14]. Совершенствование хирургических методов, улучшение послеоперационного ухода приводит к снижению частоты послеоперационных осложнений после операции КШ, к увеличению продолжительности жизни больных [15, 16].

Однако курение вносит свой негативный вклад в результаты лечения. Результаты многочисленных зарубежных исследований показывают различия в эффективности КШ у курящих и некурящих больных ИБС.

Публикаций по результатам исследований влияния курения и отказа от курения на исход, ранние и отдаленные результаты после операции КШ в зарубежной литературе достаточно много. В большинстве работ по изучению результатов хирургического вмешательства в зависимости от статуса курения приводятся данные об увеличении как летальности, так и числа осложнений. Так, при анализе результатов проведенных операций у 635 265 пациентов было показано, что 30-дневная летальность после хирургических вмешательств у курящих на 38% выше по сравнению с некурящими; у них были выше риски развития пневмонии (ОШ = 2,09, 95% ДИ, 1,80-2,43) и инфекционных осложнений (ОШ = 1,42, 95% ДИ 1,21-1,68), остановки сердца (ОШ = 1,5795% ДИ, 1,10-2,25), инфаркта миокарда (ОШ = 1,80, 95% ДИ, 1,11-2,92) и инсульта (ОШ = 1,73, 95% ДИ, 1,18-2,53), они чаще нуждались в искусственной вентиляции легких (ОШ = 1,53, 95% ДИ, 1,31-1,79) [17]. В то же время, прекращение курения снижало частоту послеоперационных осложнений на 41% [18]. Аналогичные данные о частоте ранних послеоперационных осложнений получены в Ирландии (2587 пациентов): риск легочных осложнений у курящих был на 59% выше, чем у некурящих (30,1% у курящих, 23,3% у бывших курильщиков и 19,9% у некурящих). У тех, кто до операции отказался от курения, риск развития осложнений был выше, чем у некурящих, только на 17% [19]. В 2015г также было продемонстрировано увеличение ранних послеоперационных осложнений у курящих: 7,8% против 4,5%,  $p=0,0002$  [11].

В проведенном мета-анализе 564 наиболее значимых работ по исследованию влияния курения на исходы операции КШ сопоставлялись факторы: смертность во время операции, легочные осложнения, инфекционные осложнения, неврологические осложнения, потребность в переливании крови, длительность искусственной легочной вентиляции, необходимость и длительность пребывания в отделении интенсивной терапии и в больнице, повторная операция КШ, параметры газообмена и функции легких до и после операции. Было показано значи-

тельное увеличение легочных осложнений у курящих ( $p<0,001$ ); но отмечалось более частое переливание крови у некурящих ( $p=0,002$ ) [20]. У курящих наблюдалось незначительное увеличение неврологических и инфекционных осложнений, числа повторных госпитализаций и госпитализаций в отделения интенсивной терапии, продолжительность искусственной вентиляции легких, повышение смертности. Вывод авторов мета-анализа: есть убедительные доказательства необходимости прекращения курения до операции на сердце.

В 10-летнем наблюдении (11,2 года) за пациентами, перенесшими операцию КШ (исследование CASS — Coronary Artery Surgery Study), сравнивалась выживаемость в группах курящих и некурящих. У курящих пациентов было зарегистрировано больше серьезных сердечно-сосудистых событий, включая инфаркт миокарда, чаще рецидивировала стенокардия и они чаще госпитализировались [21]. Выживаемость у некурящих была выше (ОШ = 1,73), и даже те, кто отказался от курения перед операцией, имели более высокую 10-летнюю выживаемость: 80% среди экс-курящих против 69% у курящих больных [21].

Еще более впечатляющие данные получены по выживаемости больных ИБС, которым требовался диализ. Пятилетняя выживаемость после операции КШ составляла 0% для курильщиков и 83,6% для некурящих [22].

Результаты 20-летнего наблюдения за пациентами, перенесшими операцию КШ также показали преимущества отказа от курения: у постоянных курильщиков был больший относительный риск смерти от всех причин (RR = 1,6895% ДИ 1,33-2,13) и от сердечно-сосудистых заболеваний (RR = 1,7595% ДИ 1,30-2,37) по сравнению с больными, которые прекратили курить в течение, по крайней мере, одного года после операции. При этом, прекращение курения за год до операции нивелировало неблагоприятное влияние курения на выживаемость: пациенты, которые курили до операции, и те, кто не курил в течение года до операции, имели сходную вероятность выживания. Более того, курящим пациентам значительно чаще требовалась повторная операция КШ: в 11,3% для курящих и 12,6% бросивших курить после операции по сравнению с 6,5% случаев для некурящих больных ИБС [23].

Тридцатилетнее (26-36 лет) наблюдение за пациентами, которым успешно было проведено шунтирование коронарной артерии (1041 пациент, из них 551 курильщик, 53%) показало, что 10-, 20- и 30-летняя выживаемость составила 88%, 49% и 19% в группе пациентов, бросивших курить, и только 77%, 36% и 11%, соответственно, у постоянных курильщиков ( $p<0,0001$ ). После корректировки всех исходных характеристик прекращение курения оставалось независимым предиктором более низкой смертности

(ОШ = 0,60, 95% ДИ 0,48-0,72). В этой же работе была рассчитана ожидаемая продолжительность жизни у курящих и экс-курящих: 20,0 года у тех, кто бросил курить и 17,0 года у постоянных курильщиков ( $p < 0,0001$ ), т.е. отказ от курения продлевает жизнь больным ИБС после КШ на три года [24].

Таким образом, представленные данные убедительно демонстрируют преимущества отказа от курения как в достижении ранних результатов операционного лечения, так и для увеличения продолжительности жизни больных ИБС. Авторы 30-летнего наблюдательного исследования делают вывод о том, что прекращение курения после операции шунтирования коронарной артерии оказалось более эффективным для снижения риска смертности, чем эффект любого другого вмешательства или лечения [24].

Несмотря на подавляющее число исследований, доказывающих негативное влияние курения на эффективность проведения шунтирования коронарных артерий, в ряде работ приводятся данные об отсутствии значимых различий в выживаемости и развитии осложнений у курящих по сравнению с некурящими. Эти работы, как правило, проводились в течение короткого периода времени, например, 30 дней группы курящих были небольшими (в частности из 2563 пациентов, исследованных в Австралии, курящих было 161), они были выполнены в странах с очень жесткими законодательными мерами по ограничению курения и потребления табачной продукции (например, исследование в Австралии, в которой курят около 16% населения), что побуждает курильщиков курить значительно меньше, чем, например, в России или Китае [25]. Кроме того, несмотря на общий вывод статьи [25] о том, что курение не связано с неблагоприятными последствиями после операции КШ (на основании данных о выживаемости в течение 30 дней после операции КШ), в самой статье приводятся данные о смертности в течение 3 лет, которые демонстрируют, что она была выше у курящих и бывших курильщиков на 34-44%, соответственно, по сравнению с некурящими. При увеличении числа наблюдений (2190 пациентов, из них 206 курящих) эти же авторы годом раньше приводят данные об увеличении частоты послеоперационных осложнений: у курящих больных был повышен риск развития пневмонии ( $p = 0,030$ ) и послеоперационного инфаркта миокарда ( $p = 0,007$ ) [26].

Врачу необходимо рекомендовать всем пациентам отказаться от курения перед оперативным вмешательством, тем более, как показывают исследования, операция шунтирования коронарной артерии является важным фактором, определяющим прекращение курения. Исследования, выполненные в Бразилии, показали, что 93% курящих бросают курить сразу после операции и в течение, по крайней мере, 3-меся-

цев остаются некурящими, при том что 71,9% больных ИБС курили перед операцией [27].

Исследования доказывают, что отказ от курения важен на любом этапе: за несколько месяцев до оперативного вмешательства, непосредственно перед операцией или сразу после ее проведения. В работе Warner MA, et al. [28] было показано, что у курильщиков с отказом от курения менее, чем за 2 до операции КШ, послеоперационные легочные осложнения встречались в 4 раза чаще (57,1% против 14,5%) по сравнению с курильщиками с отказом от курения более, чем за 2 месяца до операции КШ. Пациенты, которые прекратили курение более 6 месяцев до операции КШ, имели показатели аналогичные никогда не курившим (11,1% и 11,9%, соответственно). В 2015г были проанализированы результаты ранних послеоперационных осложнений у 3730 пациентов, перенесших операцию КШ в Китае. Основной вывод этого исследования состоял в том, что у курильщиков с прекращением курения в течение 1 месяца до операции КШ частота послеоперационных, в первую очередь, легочных осложнений не увеличивалась. Причина этого может заключаться в том, что курение вызывает нарушение вентиляции и ухудшение респираторных заболеваний, способствует окклюзии аутовенозных шунтов и эндотелиальной дисфункции артериальных шунтов, ведя к послеоперационным легочным осложнениям, тогда как прекращение курения в течение 1 месяца может постепенно улучшать цилиарную функцию и фагоцитарную функцию макрофагов, уменьшать выделение мокроты [11]. Поэтому всем курящим пациентам, которым планируется проведение операции КШ, необходимо рекомендовать прекращение ТК до проведения операции.

В Российской Федерации есть возможность оказания и когнитивно-поведенческой терапии, и проведения лечения табачной зависимости.

В табачной зависимости можно условно выделить три компонента: физическую, психологическую и социальную. Физическая зависимость связана с влиянием никотина на ацетилхолиновые рецепторы (nAChR) дофаминовых нейронов, расположенных в вентральной покрышечной области среднего мозга. Этот эффект никотина непродолжителен, и дальнейшее высвобождение дофамина во многом опосредуется влиянием никотина на глутамат- и ГАМК-эргическую синаптическую трансмиссию в прилежащем ядре. Указанные анатомические области мозга относятся к так называемой системе вознаграждения, в регулярной стимуляции которой и нуждается курильщик и ощущает как наслаждение, повышение работоспособности, снижение тревоги, уменьшение голода вследствие увеличения освобождения катехоламинов, вазопрессина, норадреналина, ацетилхолина, дофамина, гамма-аминомасляной кислоты, бета-эндорфина. Описанные механизмы схожи с эффектами

- Единственный препарат для лечения никотиновой зависимости не имеющий ограничений в применении у пациентов, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями<sup>1</sup>
- Оказывает двойной эффект: уменьшает тягу к курению и смягчает «симптомы отмены»<sup>1</sup>
- Имеет высокие показатели эффективности и безопасности, в том числе у пациентов с сердечно-сосудистой патологией<sup>2-6</sup>

**БЕЗОПАСНОСТЬ ЧАМПИКСА  
СОПОСТАВИМА С ПЛАЦЕБО У ПАЦИЕНТОВ  
С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИЕЙ<sup>6</sup>**

$\Delta=0,27\%$ ,  $p=0,15$



**ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЧАМПИКСА  
У ПАЦИЕНТОВ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ  
ПАТОЛОГИЕЙ<sup>4</sup>**



- В исследовании принимали участие курящие пациенты с высокой степенью тяжести никотиновой зависимости с **диагностически подтвержденной сердечно-сосудистой патологией**; диагноз поставлен не менее чем за 2 месяца до начала исследования.
- **Перенесенные ранее заболевания:** инфаркт миокарда в анамнезе, состояние после стентирования, стабильная стенокардия, застойная сердечная недостаточность, инсульт в анамнезе, ишемическая атака в анамнезе, артериальная гипертония, сахарный диабет 2-го типа.
- Пациентов наблюдали в течение года. **Переносимость Чампикс® была хорошей.** Препарат не оказывал воздействия на артериальное давление или частоту сердечных сокращений.

1. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Чампикс® от 07.08.2015. 2. Vadasz I. The first Hungarian experiences with varenicline to support smoking cessation. Medicina Thoracalis LXIII.1. February 2009: 1-9. 3. Thomas K.H. et al. Risk of neuropsychiatric adverse events associated with varenicline: systematic review and meta-analysis. BMJ 2015 350 h1109 doi: 10.1136/bmj.h1109. 4. Rigotti N.A. et al. Efficacy and Safety of Varenicline for Smoking Cessation in Patients with Cardiovascular Disease: A Randomized Trial. Poster presented at the 58th Annual Scientific Session of the American College of Cardiology (ACC), March 29-31, 2009; Orlando, FL, USA. 5. Tashkin D.P. et al. Effects of varenicline on smoking cessation in patients with mild to moderate COPD: a randomized controlled trial. Chest. 2011 Mar; 139(3): 591-9. 6. Prochaska J.J., Hilton J.F. Risk of cardiovascular serious adverse events associated with varenicline use for tobacco cessation: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2012 May 4;344:e2856. doi: 10.1136/bmj.e2856. \*СССН - симптоматические сердечно-сосудистые нежелательные явления.

амфетаминов и кокаина и считаются характерной чертой развития зависимости. При снижении уровня никотина рецепторы высвобождаются, находясь в возбужденном состоянии, что вызывает желание курить, а также раздражительность, агрессивность, беспокойство, снижение концентрации внимания, нарушения сна и т.д. (синдром отмены) [29].

Для снижения выраженности симптомов отмены пациентам с ССЗ может быть назначена патогенетическая терапия никотиновой зависимости, которая включает никотинсодержащие средства, антагонисты и агонисты никотиновых рецепторов. Необходимость применения лекарственной терапии обусловлена развитием никотиновой зависимости и, соответственно, синдрома отмены при прекращении курения [30]. Около 70% курящих признают, что неоднократно пытались бросить курить [31]. По данным Американского онкологического общества, “лишь от 4 до 7% людей способны бросить курить с одной попытки без лекарств или иной помощи” [30].

Мета-анализ эффективности различных лекарственных препаратов и методов помощи в отказе от курения (никотинзаместительной терапии, бупропиона, варениклина, поведенческих методик) у больных ССЗ был проведен в 2017г и включал 7 рандомизированных контролируемых исследований фармакотерапии (n=2809) и 17 поведенческих вмешательств (n=4666). Воздержание от курения оценивалось через 6 и 12 месяцев. Проведенный анализ показал, что варениклин повышал шансы долгосрочного отказа в 2,64 раза (95% ДИ, 1,34-5,21); бупропион — в 1,42 раза (95% ДИ 1,01-2,01) по сравнению с плацебо. Эффективность никотинзаместительной терапии у больных ССЗ была более низкой: ОШ =1,22, а в ряде исследований — ниже, чем плацебо: 95% ДИ 0,72-2,06. Телефонное консультирование способствовало отказу от курения в течение 6 и более месяцев в 1,47 раз (95% ДИ 1,15-1,88), а индивидуальное консультирование — в 1,64 раза (95% ДИ 1,17-2,28), при этом короткий совет медицинского работника отказаться от курения в большинстве случаев к значимому результату не приводил: ОШ =1,05, (95% ДИ 0,78-1,43). Авторы связывают это с формальным подходом медицинских работников и отсутствием знаний по проведению когнитивно-поведенческой терапии [32]. Авторы делают вывод о необходимости назначения варениклина и бупропиона для лечения никотиновой зависимости у больных ССЗ. В исследовании EVITA (Evaluation of Varenicline in Smoking Cessation for Patients Post-Acute Coronary Syndrome) у пациентов с острым коронарным синдромом применение варениклина способствовало успешному прекращению курения (52% через 4 недели по сравнению 32,5% плацебо) или снижению числа выкуриваемых в день сигарет в тех случаях, когда пациент не мог отказаться от ТК (в 87,2% случаев) [33].

Помимо физической зависимости, курящий человек курит в определенных ситуациях, формируя стереотип курительного поведения. Так, например, человек закуривает при волнениях, стрессе (наиболее частая причина курения) или для того, чтобы сосредоточиться, повысить работоспособность (стимулирующий эффект курения); при вождении автомобиля или при ожидании транспорта, после обеда; “автоматически” появляется желание курить при виде пепельницы или курящего человека. В случае отказа от курения неудовлетворенность потребности закурить в привычной ситуации вызывает чувство дискомфорта и может привести к развитию невротоподобной реакции. Помочь курящему человеку могут поведенческие методики, которыми могут обучить как на групповых занятиях, так и при индивидуальном консультировании [34]. С этой целью во многих странах открыты телефонные консультативные центры помощи в отказе от курения. В Российской Федерации Консультативный телефонный центр помощи в отказе от потребления табака был организован приказом министра здравоохранения и социального развития № 261 от 01.04.2011г в СПбНИИФ Минздрава России [35]. Телефонное консультирование — необходимый компонент антитабачных программ в разных странах. Оно бесплатно для абонента, специалисты Национальных телефонных центров работают удлиненный рабочий день и поэтому могут быть доступны во вне рабочее время. Кроме того, возможность звонить со стационарных и мобильных телефонов позволяет обращаться за помощью гражданам, живущим в отдаленных местах и не имеющих возможность очного обращения к врачу, оно значительно повышает эффективность отказа от курения [36].

### Заключение

Несмотря на принятые Правительством и Министерством здравоохранения Российской Федерации меры (принятие 15 Федерального закона), число курящих в нашей стране остается высоким, способствуя формированию, в первую очередь, сердечно-сосудистых, бронхолегочных и онкологических заболеваний. И распространенность курения среди больных ишемической болезнью легких в Российской Федерации сопоставима с популяционной. Вместе с тем, исследования убедительно показывают, что курение способствует развитию ранних и поздних (наиболее убедительные данные) послеоперационных осложнений, снижая выживаемость больных, которым была сделана операция коронарного шунтирования. Поэтому всем пациентам необходимо рекомендовать отказ от курения, назначение лечения никотиновой зависимости, причем даже отказ от потребления табака за месяц до операции снижает риск возникновения осложнений, в первую очередь, легочных. Среди препаратов для лечения никотиновой зависимости

у пациентов с ССЗ наибольшей эффективностью обладает варениклин. Кроме того, варениклин подтвердил свою эффективность и безопасность у пациентов как с хроническими стабильными заболеваниями сердечно-сосудистой системы, так и у пациентов с острым коронарным синдромом (включая нестабильную стенокардию и инфаркт миокарда), и может

рассматриваться как препарат выбора для лечения табачной зависимости у таких пациентов.

Статья подготовлена при поддержке ООО «Пфайзер Инновации». Содержание статьи отражает личное мнение авторов и может не совпадать с позицией компании.

## Литература

- GATS Global adult tobacco survey. comparison fact sheet Russian Federation 2009 and 2016 <http://www.euro.who.int/en/countries/russian-federation/publications/global-adult-tobacco-survey-gats-russian-federation-2009-and-2016.-comparison-fact-sheet>.
- Sukhovskaya OA, Berezhnova IA, Smirnova MA, et al. Experience of monitoring of implementation of the Federal Law "On protecting the people's health from tobacco smoking and its consequences". Medalliance 2015; 3: 70-5. (In Russ.) Суховская О. А., Бережнова И. А., Смирнова М. А. и др. Опыт мониторинга выполнения Федерального закона "Об охране здоровья граждан от воздействия окружающего табачного дыма и последствий потребления табака". Медицинский альянс 2015; 3: 70-5.
- Padwal R, Rasheed M, Snider J, et al. Worksite-based cardiovascular risk screening and management: a feasibility study. *Vasc Health Risk Manag.* 2017 Jun 12; 13: 209-13. DOI: 10.2147/VHRM.S138800.
- Fiordelisi A, Piscitelli P, Trimarco B, et al. The mechanisms of air pollution and particulate matter in cardiovascular diseases. *Heart Fail Rev.* 2017 May; 22(3): 337-47. DOI: 10.1007/s10741-017-9606-7.
- Gordon P, Flanagan P. Smoking: A risk factor for vascular disease. *J Vasc Nurs.* 2016 Sep; 34(3): 79-86. DOI: 10.1016/j.jvn.2016.04.001.
- Nowak J, Murray JJ, Oates JA, FitzGerald GA. Biochemical evidence of a chronic abnormality in platelet and vascular function in healthy individuals who smoke cigarettes. *Circulation* 1987; 76(1): 6-14.
- Hunter KA, Garlick PJ, Broom I, et al. Effects of smoking and abstinence from smoking on fibrinogen synthesis in humans. *Clin Sci (Lond).* 2001 Apr; 100(4): 459-65.
- Szulifiska M, Piorunek T, Suliburska J, et al. Evaluation of insulin resistance, tumor necrosis factor alpha, and total antioxidant status in obese patients smoking cigarettes. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2013 Jul; 17(14): 1916-22.
- Panov AV, Abesadze IT, Alugishvili MZ, et al. Register of patients with stable coronary artery disease underwent coronary artery bypass grafting surgery (ricochet program). *Arterialnaya gipertenziya* 2014; 20(6): 568-77. (In Russ.) Панов А. В., Абесадзе И. Т., Алугишвили М. З. и др. Регистр больных, перенесших операцию Коронарного Шунтирования при ишемической болезни сердца стабильного течения (РИКОШЕТ). Артериальная гипертензия. 2014; 20(6): 568-77.
- Sumin AN, Gaifulin RA, Ivanov SV, et al. Coronary artery bypass grafting in different age groups: one-year results of monitoring. *Kardiologiya i serdechno-sosudistaya-hirurgiya* 2014; 7(6): 9-17. (In Russ.) Сумин А. Н., Гаифулин Р. А., Иванов С. В., Корок Е. В. и др. Коронарное шунтирование в различных возрастных группах: результаты годовичного наблюдения. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2014; 7(6): 9-17.
- Ji Q, Zhao H, Mei YQ, et al. Impact of smoking on early clinical outcomes in patients undergoing coronary artery bypass grafting surgery. *J Cardiothorac Surg.* 2015; 10: 16-19 DOI: 10.1186/s13019-015-0216-y.
- Benedetto U, Albanese A, Kattach H, et al. Harefield Cardiac Outcomes Research Group. Smoking cessation before coronary artery bypass grafting improves operative outcomes. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014; 148: 468-74. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2013.09.042.
- Saxena A, Shan L, Reid C, et al. Impact of smoking status on early and late outcomes after isolated coronary artery bypass graft surgery. *J Cardiol.* 2013; 61: 336-41. DOI: 10.1016/j.jcc.2013.01.002.
- Gierszewska K, Jaworska I, Skrzypek M, et al. Quality of life in patients with coronary artery disease treated with coronary artery bypass grafting and hybrid coronary revascularization. *Cardiol J.* 2017 Jul 11. DOI: 10.5603/CJ.a2017.0081.
- Kikuchi K, Mori M. Minimally invasive coronary artery bypass grafting: a systematic review. *Asian Cardiovasc Thorac Ann.* 2017 Jun; 25(5): 364-70. DOI: 10.1177/0218492317692465.
- Dib R, Guimarães Pereira JE, Agarwal A, et al. Inhalation versus intravenous anaesthesia for adults undergoing on-pump or off-pump coronary artery bypass grafting: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Anesth.* 2017 Aug; 40: 127-38. DOI: 10.1016/j.jclinane.2017.05.010.
- Turan A, Mascha EJ, Roberman D, et al. Smoking and perioperative outcomes. *Anesthesiology.* 2011 Apr; 114(4): 837-46. DOI: 10.1097/ALN.0b013e318210f560.
- Mills E, Eyawo O, Lockhart I, et al. Smoking cessation reduces postoperative complications: a systematic review and meta-analysis. *Am J Med.* 2011 Feb; 124(2): 144-54. e8. DOI: 10.1016/j.amjmed.2010.09.013.
- Al-Sarraf N, Thalib L, Hughes A, et al. Effect of smoking on short-term outcome of patients undergoing coronary artery bypass surgery. *Ann Thorac Surg.* 2008 Aug; 86(2): 517-23. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2008.03.070.
- Sepehrpour AH, Lo TT, McCormack DJ, Shipolini AR. Is there benefit in smoking cessation prior to cardiac surgery? *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2012; 15: 726-32. DOI: 10.1093/icvts/ivs177.
- Cavender JB, Rogers WJ, Fisher LD, et al. Effects of smoking on survival and morbidity in patients randomized to medical or surgical therapy in the Coronary Artery Surgery Study (CASS): 10-year follow-up. *CASS Investigators. J Am Coll Cardiol.* 1992 Aug; 20(2): 287-94.
- Franga DL, Kratz JM, Crumbley AJ, et al. Early and long-term results of coronary artery bypass grafting in dialysis patients. *Ann Thorac Surg.* 2000 Sep; 70(3): 813-8; discussion 819.
- van Domburg RT, Meeter K, van Berkel DF, et al. Smoking cessation reduces mortality after coronary artery bypass surgery: a 20-year follow-up study. *J Am Coll Cardiol.* 2000 Sep; 36(3): 878-83.
- van Domburg RT, Scholte op Reimer W, Hoeks SE, et al. Three life-years gained from smoking cessation after coronary artery bypass surgery: A 30-year follow-up study. *ANJ.* 2008; 156(3): 473-6 DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2008.04.007>.
- Saxena A, Shan L, Dinh DT, et al. Impact of smoking status on outcomes after concomitant aortic valve replacement and coronary artery bypass graft surgery. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2014 Feb; 62(1): 52-9. DOI: 10.1055/s-0033-1357083.
- Saxena A, Shan L, Dinh DT, et al. Impact of smoking status on early and late outcomes after isolated aortic valve replacement surgery. *J Heart Valve Dis.* 2013 Mar; 22(2): 184-91.
- Pietrobon RC, Barban JN. Impact of coronary artery bypass graft surgery in smoking cessation. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 2010 Jan-Mar; 25(1): 79-84.
- Warner MA, Offord KP, Warner ME, et al. Role of preoperative cessation of smoking and other factors in postoperative pulmonary complications: a blinded prospective study of coronary artery bypass patients. *Mayo Clin Proc.* 1989; 64: 609-16. DOI: 10.1016/S0025-6196(12)65337-3.
- Filippova OV. Partial agonists of nicotinic receptors in treatment of dependence on tobacco. *Medalliance* 2015; 4: 89-97. (In Russ.) Филиппова О. В. Частичные агонисты никотиновых рецепторов в лечении зависимости от табака. Медицинский альянс, 2015; 4: 88-97.
- Guide to Quitting Smoking. URL: <https://www.cancer.org/healthy/stay-away-from-tobacco/guide-quit-smoking.html> (дата обращения — 09.07.2017).
- Global Adult Tobacco Survey/Russian Federation, 2009. 171 p.
- Suissa K, Larivière J, Eisenberg MJ, et al. Efficacy and Safety of Smoking Cessation Interventions in Patients With Cardiovascular Disease: A Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2017 Jan; 10(1): pii: e002458. DOI: 10.1161/circoutcomes.115.002458.
- Windle SB, Bata I, Madan M, et al. A randomized controlled trial of the efficacy and safety of varenicline for smoking cessation after acute coronary syndrome: design and methods of the Evaluation of Varenicline in Smoking Cessation for Patients Post-Acute Coronary Syndrome trial. *Heart J.* 2015 Oct; 170(4): 635-640. e1. DOI: 10.1016/j.ahj.2015.07.010.
- Kuz'micheva N, Tsygina Tyu, Sukhovskaya OA, Yablonskii PK. Smoking cessation program in sanatorium "Ples" Medalliance 2015; 4: 82-7. (In Russ.) Кузьмичева Н. В., Цыгина Т. Ю., Суховская О. А., Яблонский П. К. Программа отказа от табакокурения санатория "Плес". Медицинский альянс 2015; 4: 82-7.
- Yablonskii PK, Sukhovskaya OA, Smirnova MA. Possibilities of rendering advisory telephone assistance in case of refusal of smoking in the Russian Federation. *Medalliance* 2013; 2: 63-8. (In Russ.) Яблонский П. К., Суховская О. А., Смирнова М. А. Возможности оказания консультативной телефонной помощи при отказе от табакокурения в Российской Федерации. Медицинский альянс 2013; 2: 63-8.
- Sukhovskaya OA, Smirnova MA. Joint application of varenicline and cognitive-behavioral therapy by telephone counseling in the provision of assistance in quitting tobacco smoking. *Медицинский совет* 2015; 11: 109-13. (In Russ.) Суховская О. А., Смирнова М. А. Совместное применение варениклина и когнитивно-поведенческой терапии методом телефонного консультирования при оказании помощи в отказе от табакокурения. Медицинский совет 2015; 11: 109-13.

## ИММУННЫЙ ОТВЕТ ПРИ ДЕКОМПЕНСАЦИИ ИШЕМИЧЕСКОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Кручинкина Е. В.<sup>1</sup>, Рябов В. В.<sup>1,2,3</sup>

В настоящее время определена значимость роли воспаления в патофизиологии хронической сердечной недостаточности (ХСН). Достоверно известно, что повышенный уровень циркулирующих провоспалительных цитокинов у пациентов с ишемической ХСН коррелирует с тяжестью и прогнозом заболевания. Моноциты играют ключевую роль в воспалительном каскаде и являются основным источником как про- и противовоспалительных цитокинов. Дисбаланс физиологического воспаления при повреждении и восстановлении миокарда может привести к формированию патологического хронического воспаления. В этой статье обсуждается роль моноцитов и воспаления при ХСН и ее декомпенсации, а также представлено описание видов цитокинов и их участия в воспалении. Кроме того, представлен анализ результатов исследований лекарственных препаратов, направленных на модуляцию иммунной реакции при ХСН.

Российский кардиологический журнал 2018, 1 (153): 72–77  
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-1-72-77>

**Ключевые слова:** острая декомпенсация хронической сердечной недостаточности, макрофаги, цитокины, врожденный иммунитет, адаптивный иммунитет.

<sup>1</sup> Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск;  
<sup>2</sup> ФГАОУ ВО Национальный исследовательский Томский государственный уни-

верситет, Томск; <sup>3</sup> ГБОУ ВПО Сибирский государственный медицинский университет Министерства Здравоохранения, Томск, Россия.

Кручинкина Е. В.\* — аспирант отделения неотложной кардиологии, Рябов В. В. — д.м.н., руководитель отделения неотложной кардиологии, в.н.с. Лаборатории трансляционной клеточной и молекулярной биомедицины, профессор кафедры кардиологии ФПК и ППС.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): katy990@mail.ru

ХСН — хроническая сердечная недостаточность, TLR — толл-подобный рецептор, ROS — реакционноспособная форма кислорода, (NF-κB) — транскрипционный фактор, ЛЖ — левый желудочек, ПАМП — патоген-ассоциированный молекулярный паттерн, ДАМП — дистресс-ассоциированный молекулярный паттерн, M1 — классически активированный макрофаг, M2 — альтернативно активированный макрофаг, ДК — дендритные клетки, ЭМБ — эндомикардиальная биопсия, ФНО-α — фактор некроза опухоли альфа, ИНФ-γ — интерферон гамма, IL — интерлейкин, ST2 — стимулирующий фактор роста, СС3 — сердечно-сосудистые заболевания, TGF-β — трансформирующий фактор роста-β.

Рукопись получена 21.12.2017  
 Рецензия получена 12.01.2018  
 Принята к публикации 19.01.2018

## IMMUNE RESPONSE IN DECOMPENSATED CHRONIC HEART FAILURE OF ISCHEMIC ORIGIN

Kruchinkina E. V.<sup>1</sup>, Ryabov V. V.<sup>1,2,3</sup>

Recently, a significance has been established, for the role of inflammation in the pathology of chronic heart failure (CHF). It is well known that raised level of circulating pro-inflammatory cytokines in ischemic CHF patients correlate with the severity and prognosis of the disease. Monocytes play key role in an inflammatory cascade and are the main source of pro-, as contra-inflammatory cytokines. Disbalance of physiological inflammation in alteration and healing of the myocardium might lead to formation of pathological chronic inflammation. In the article, the role of monocytes discussed, and of inflammation, in CHF and its decompensation. The kinds of cytokines observed with their role in inflammation. Also, the analysis presented, of the drugs used for modulation of immune response in CHF.

Russ J Cardiol 2018, 1 (153): 72–77  
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-1-72-77>

**Key words:** acute decompensation of chronic heart failure, macrophages, cytokines, innate immunity, adaptive immunity.

<sup>1</sup>SRI of Cardiology, Tomsk National Research Medical Center of RAS, Tomsk;  
<sup>2</sup>Tomsk National Research State University, Tomsk; <sup>3</sup>Siberian State Medical University, Tomsk, Russia.

Несмотря на полученные знания о патогенезе ХСН, разработанные методы лечения и профилактики, ХСН остается серьезной клинической и общественной проблемой здравоохранения с высоким уровнем заболеваемости, смертности и частотой госпитализаций. Большинство госпитализаций по поводу ХСН приходится на острую декомпенсацию ХСН [1].

На данный момент особый интерес представляет изучение воспалительной реакции как основополагающего звена в патогенезе ХСН и как ее основной составляющей — декомпенсации. Общеизвестная цитокиновая гипотеза была впервые предложена в 1996г [2] и позволила определить взаимосвязь между эндогенными цитокинами и прогрессированием

ХСН. Наблюдательные исследования продемонстрировали устойчивую провоспалительную цитокиновую активность при прогрессировании ХСН. Со временем произошло смещение взглядов в отношении хронического воспаления, стали выделять физиологическое воспаление, возникающее в ответ на любое повреждение тканей и необходимое для восстановления, в случае продолжающегося воспаления оно может перейти в патологическое [3]. Сформулирована воспалительная концепция, в основе которой лежит устойчивое воспаление, присутствующее на ранних стадиях ХСН, а также на более поздних стадиях, когда ХСН верифицирована [4]. Это послужило продолжению изучения иммунного ответа при ХСН.

Известно, что иммунно-воспалительный ответ включает в себя активацию Toll-подобных рецепторов (TLR), каскада системы комплемента и генерирования реакционноспособных видов кислорода (ROS) [5]. Они, в свою очередь, индуцируют активацию фактора транскрипции  $\kappa\text{B}$  (NF- $\kappa\text{B}$ ) и регулируют синтез хемокинов и цитокинов, что соответственно стимулирует рекрутирование лейкоцитов, способствуя адгезионным взаимодействиям между лейкоцитами и эндотелиальными клетками, в конечном итоге, приводя к инфильтрации воспалительными клетками участков повреждения [5]. Многочисленные работы продемонстрировали важную роль иммунного ответа, вызванного ишемией миокарда в прогрессировании ХСН. В течение последних 20 лет исследования, направленные на воспроизведение воспалительного ответа, были сосредоточены главным образом на иммунных клетках и использовании противовоспалительных средств [4, 6]. К сожалению, большинство из этих исследований не были успешными, несмотря на определение прогностического значения воспалительных биомаркеров при ХСН. В этом обзоре представлены воспалительные биомаркеры и кардиопротективные механизмы, которые нацелены на иммунный ответ (врожденный и адаптивный).

#### Врожденный иммунный ответ

Врожденный иммунитет — это запрограммированная (неспецифическая) первичная защита организма, осуществляемая клетками из ряда миелоидов, которые после повреждения ткани продуцируют цитокины и активируют систему комплемента. Врожденная иммунная система играет решающую роль в иницировании и прогрессировании воспалительного каскада, направленного на восстановление ткани [2].

Немногочисленные исследования, в которых изучалась роль воспаления при ишемической ХСН, показали, что, продолжающееся воспаление после начальной стадии восстановления, может в дальнейшем распространиться за пределы очага ишемии миокарда, способствуя долгосрочному неблагоприятному ремоделированию ЛЖ [4]. Последние данные исследований, проводимых на животных, продемонстрировали роль воспалительных рецепторов, таких как Toll-подобные рецепторы, которые представляют собой трансмембранные белки, распознающие специфические лиганды и участвующие в защите от патоген-ассоциированных молекулярных паттернов (ПАМП) и дистресс-ассоциированных молекулярных паттернов (ДАМП), высвобождаемых из некротизированных или поврежденных клеток при ХСН [5]. Таким образом, активация TLR инициирует каскад сигналов, включающий активацию факторов транскрипции, таких как активаторный белок 1

и NF- $\kappa\text{B}$ , с последующей секрецией провоспалительных хемокинов и цитокинов, рекрутированием фагоцитов и активацией системы комплемента [6]. Экспрессия TLR во врожденных иммунных клетках и в некоторых сердечно-сосудистых клетках, включая кардиомиоциты и эндотелиальные клетки, говорит о том, что передача сигнала TLR может иметь важное значение для развития ХСН и представляет собой ценную терапевтическую мишень [7].

Наиболее изученным TLR является TLR4, так как встречаемость его в кардиомиоцитах в 10 раз выше, чем большинство других TLR, а блокада TLR4 во время хронической фазы воспаления может улучшить функцию ЛЖ [5].

Что касается роли макрофагов, так они оказывают важную кардиопротективную роль в патогенезе ремоделирования и восстановления миокарда.

В фазу воспаления, которая следует за повреждением миокарда, моноциты Ly-6Chi мигрируют из костного мозга и селезенки, чтобы помочь резидентным макрофагам удалить мертвую/поврежденную ткань и клетки, а также продуцировать необходимые ферменты для облегчения ремоделирования и васкуляризации внеклеточного матрикса [8]. Несмотря на несколько популяций сердечных макрофагов, в данном обзоре будут обсуждаться фенотипы M1 и M2 [9]. Классически активированные макрофаги (M1, Ly-6ChiCD206<sup>-</sup>CD204<sup>-</sup>), ассоциируются с провоспалительными медиаторами, такими как индуцируемый оксид азота, оксид азота, фактор некроза опухоли (ФНО- $\alpha$ ) и интерлейкин (IL)-12 [10]. Выделяемый IL-12 дополнительно активирует T-клетки CD4, способствующие провоспалительному фенотипу макрофагов [8]. Макрофаги M1 демонстрируют мощные фагоцитарные свойства, необходимые для очистки от некротизированной ткани [11]. При фагоцитозе макрофаги выделяют противовоспалительные цитокины, способствующие сдвигу популяции макрофагов к репаративному фенотипу, которые могут удерживать воспалительную реакцию, тем самым уменьшая неблагоприятное ремоделирование сердца [12]. Альтернативно активированные макрофаги (репаративные/M2, Ly-6CloCD206<sup>+</sup>CD204<sup>+</sup>) секретируют IL-10, хитиназу-3-подобный белок 3-го типа, резистин-бета, активируют аргиназу-1 и CD206 [10], а также ингибируют активность CD4 T-клеток и гранулоцитов, тем самым проявляют противовоспалительные свойства [8]. Интересно то, что целенаправленное истощение популяции M1 или M2 с липосомами клондроната приводит к нарушению восстановления миокарда, способствует дилатации ЛЖ, снижает васкуляризацию и увеличивает смертность после повреждения миокарда [12, 13].

Полученные результаты по гетерогенности популяций макрофагов позволят не только решить

вопросы по выбору тактики лечения больных с ХСН, но и определить долгосрочные исходы заболевания.

### Адаптивный иммунный ответ

Адаптивные иммунные ответы можно разделить на два широких класса: гуморальный и клеточный, которые опосредованы соответственно В- и Т-клетками. Хотя существует литература об экспериментальном использовании полученных из костного мозга В-клеток для лечения сердечной дисфункции после ишемии [14], большинство проводимых исследований сосредоточено на Т-клетках. Недавние исследования показывают, что регуляторные Т-клетки (Tregs) могут уменьшить проникновение провоспалительных клеток в поврежденную ткань миокарда и предотвратить хроническое воспаление, которое может привести к ХСН [1].

У пациентов с ХСН наблюдался дисбаланс между уровнями провоспалительных Т-хелперных клеток 17 (Th17) и противовоспалительным IL-10 в плазме крови [3].

Кроме того, адаптивный иммунный ответ координируется антиген-презентирующими клетками — дендритными клетками (ДК) [15]. Основные исследования *in vivo* показали, что взаимодействие между врожденным и адаптивным иммунитетом является центральной парадигмой в аутоиммунной ХСН, поскольку ДК с сердечно-специфическими аутопептидами способны индуцировать опосредованный Т-клетками аутоиммунный миокардит у нетрансгенных мышей. Позже были определены механизмы опосредования, такие как MyD88, связь MyD88/IL-1 в костном мозге, которые являются важной составляющей в формировании поствоспалительного миокардиального фиброза и ХСН [15]. В свою очередь, анализ результатов эндомикардиальных биопсий, проведенных среди больных с симптоматической дилатационной кардиомиопатией, показал, что снижение распространенности ДК коррелирует с неблагоприятными краткосрочными исходами. У этих больных наблюдалось ухудшение фракции выброса, связанное с увеличением повреждения ткани миокарда или снижения васкуляризации, вызывающей ХСН [16].

Не нужно забывать, что старение обратно коррелирует с кардиопротективной ролью Т-клеток. С возрастом, снижение иммуногенности напрямую связано с функциональной активностью тимуса, оказывающего влияние на созревание Т-клеток [17]. У пожилых людей уменьшение пула наивных Т-клеток, и напротив, увеличение пула Т-клеток памяти, таких как CD28null, часто приводит к повышенной восприимчивости к патогенной атаке и последующему развитию сердечной дисфункции [18]. Определяя важность роли Т-клеток в кардиопротекции, образуется значимая мишень для лечения ХСН

посредством модуляции адаптивного иммунного ответа [19].

Для определения характера воспаления в ткани миокарда, у больных с вторичной дилатационной кардиомиопатией и симптомами ХСН, необходимо проведение эндомикардиальной биопсии (ЭМБ) с последующим иммуногистохимическим исследованием [20, 21]. При иммуногистохимическом исследовании критериями воспаления являются присутствие по меньшей мере 14 лейкоцитов/мм<sup>2</sup> в миокарде, включая до 4 моноцитов/мм<sup>2</sup> и 7 или более CD3-позитивных Т-лимфоцитов, а также наличие фиброза и некроза тканей [3].

### Воспалительные медиаторы: цитокины

Провоспалительные механизмы ХСН опосредованы различными цитокинами, которые могут вызывать гипертрофию кардиомиоцитов и апоптоз, фиброз, и в конечном итоге привести к неблагоприятному ремоделированию сердца. Некоторые из цитокинов, которые были вовлечены в патогенез ХСН, представляют собой ФНО- $\alpha$ , ИНФ- $\gamma$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-17 и IL-18. Эти провоспалительные цитокины могут индуцировать как гипертрофию, фиброз, так и апоптоз кардиомиоцитов и способствовать дальнейшему воспалению в миокарде. Роль ФНО- $\alpha$  в патогенезе ХСН была впервые признана в 1990г и вызвала интерес к исследованию роли воспаления при ХСН. Было показано, что ФНО- $\alpha$  индуцирует дисфункцию, гипертрофию и фиброз кардиомиоцитов, негативные инотропные эффекты, приводя к дилатации желудочков и в дальнейшем к смерти [22, 23]. Галектин-3 принадлежит к семейству лектинов, высвобождается поврежденными клетками или макрофагами в ответ на повреждение ткани, участвует в процессе фиброза миокарда, а также напрямую коррелирует с госпитализацией и течением ХСН [24].

**Интерлейкин-1.** Образование IL-1 $\beta$ , после обработки NOD-подобными рецепторами семейства пиринового домена (NLRP3), способствует активации костного мозга и приводит к образованию лейкоцитов, тем самым усугубляя воспаление при ХСН [25].

Другой цитокин, ST2 относится к семейству IL-1 и служит в качестве рецептора для IL-33, который секретируется образованными миоцитами, подвергшимися механической нагрузке, таким образом, являясь маркером кардиостресса, ишемического повреждения, механической нагрузки и воспаления. ST2 прогнозирует неблагоприятные исходы и смерть пациентов с диагностированной ХСН, а также является сильным прогностическим маркером развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в популяции в целом [26].

**Интерлейкин-6.** IL-6 является одним из наиболее важных медиаторов при ССЗ, а также потенциальной мишенью для медикаментозной терапии. IL-6

сигнализирует через трансмембранный рецептор, состоящий из специфического рецептора (IL-6R) и каталитической субъединицы gp130 (гликопротеин 130), оказывая инотропные эффекты, которые опосредуются через канал JAK (Janus kinase) и STAT3 (сигнальный преобразователь и активатор транскрипции), индуцируя гипертрофию и фиброз миокарда, что приводит к диастолической дисфункции левого желудочка. Повышенная экспрессия IL-6 в миокарде наблюдается на конечной стадии ХСН как ишемической, так и не ишемической этиологии. Интересно и то, что сигнальная передача gp130, связанная с IL-6, может быть кардиозащитной, тогда как чрезмерная активация gp130 приводит к прогрессированию ХСН [27].

**Интерлейкин-8.** IL-8, также известный как хемотаксический фактор нейтрофилов, является другим цитокином, связанным с ХСН. Было доказано, что IL-8 индуцирует хемотаксис, фагоцитоз и ангиогенез, являясь плохим прогностическим фактором, включая госпитализацию, ухудшение ХСН и сердечно-сосудистую смертность [26, 28].

**Интерлейкин-17.** Доказана регуляторная роль провоспалительного цитокина IL-17A, вырабатываемого Т-хелперами (Th17), за счет усиленного выделения оксида азота и увеличения продуцирования провоспалительных цитокинов, таких как IL-1 $\beta$  и IL-6. IL-17 индуцирует фиброз миокарда и снижает синтез коллагена, приводит к прогрессированию ХСН и дисфункции ЛЖ. Нейтрализация IL-17A уменьшает воспалительный ответ, включая снижение образования IL-6, IL-1 $\beta$  и гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (G-CSF). Индуктором IL-17A выступает IL-23. В условиях острого воспаления подавление выработки IL-23 или IL-17A улучшает репаративную функцию миокарда [3].

**Интерлейкин-33.** IL-33 из семейства цитокинов IL-1 считается двойным про- и противовоспалительным цитокином, синтезируемым сердечными фибробластами, который стимулирует иммунные ответы типа Th2. IL-33 увеличивает продукцию провоспалительных цитокинов, таких как TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  и IL-6. NK-клетки реагируют на IL-33, продуцируя IFN- $\gamma$ , также известный провоспалительный цитокин. Однако, система IL-33/ST2, участвует в кардиопротекции, ослабляя неадаптивный прогипертрофический и профибротический ответ миокарда на биомеханическую перегрузку [29, 30].

**Интерлейкин-34.** IL-34 является новым обнаруженным цитокином, который регулирует дифференцировку, пролиферацию и продолжительность существования мононуклеаров, включая моноциты, макрофаги 4,5. Было выявлено участие IL-34 при ишемической болезни сердца и ХСН, однако прогностическое значение данного цитокина недостаточно изучено [31].

#### Противовоспалительные цитокины

Противовоспалительные медиаторы, стимулирующие альтернативную активацию макрофагов и пролиферацию Т-лимфоцитов в Th2-клетки [28].

**Интерлейкин-4.** IL-4 является противовоспалительным цитокином, способствующим дифференцировке макрофагов в клетки M2, ингибирует дифференцировку в клетки M1 и способствует дифференцировке Т-хелпер-клеток в клетки Th2. В свою очередь, активация M2 увеличивает производство TGF- $\beta$  и IL-10, подавляя патологическое воспаление. IL-4 также уменьшает продукцию провоспалительного цитокина — IFN- $\gamma$ . IL-4 увеличивает выработку коллагена и сердечного фиброза при ХСН [32].

**Интерлейкин-10.** В отличие от других цитокинов, IL-10 служит в качестве основного противовоспалительного цитокина, уменьшает накопление макрофагов и снижает экспрессию воспалительных цитокинов путем подавления передачи сигналов NF- $\kappa$ B [33], тем самым уменьшая отрицательное remodelирование ЛЖ.

**Трансформирующий фактор роста- $\beta$ .** TGF- $\beta$  является плюрипотентным цитокином с профибротическим эффектом. Считается, что он имеет регулируемую роль в иммунной системе, поскольку индуцирует активацию Т-клеток в Th17 и Tregs. TGF- $\beta$  также снижает регуляцию продуцирования провоспалительных цитокинов, таких как IL-1 и TNF- $\alpha$ , посредством ингибирования активности NF- $\kappa$ B. Повышенные уровни TGF- $\beta$  были продемонстрированы у пациентов с ХСН, а также при ишемии и гипертрофии миокарда [34].

Активация иммунной системы при ХСН, приводит к продуцированию и высвобождению провоспалительных цитокинов, активации системы комплемента и продуцированию аутоантител [23]. Цитокины необходимы для распространения и увеличения иммунного ответа, так как участвуют в формировании клеточного состава в области воспаления, стимулируют деление, пролиферацию и дифференцировку иммунных клеток [30].

#### Доступные варианты лечения с помощью модуляции иммунной реакции при ХСН

Клинические исследования, изучающие использование противовоспалительных препаратов при ХСН, в значительной степени не увенчались успехом в предотвращении прогрессирования этого заболевания (табл. 1).

Лечение, нацеленное на ингибирование ФНО- $\alpha$  в условиях ХСН изучалось посредством этанерцепта и инфликсимаба. Исследования показали положительные эффекты на животных моделях и не наблюдались у больных с ХСН. Исследование RENEWAL с участием этанерцепта было остановлено досрочно из-за отсутствия пользы и возможного увеличения

Таблица 1

Антивоспалительная терапия иммуномодуляторами при ХСН

Исследование	Препарат	Мишень	Количество больных	ХСН, класс по NYHA	Клиническая картина	Первичные конечные точки	Результат
<b>Антивоспалительная терапия</b>							
ATTACH [36]	инфликсимаб	ФНО- $\alpha$	150	III, IV	ИБС, ДКМП	Общий клинический показатель	Неблагоприятный эффект при высоких дозах
RECOVER, RENAISSANCE, RENEWAL [35]	этанерцепт	ФНО- $\alpha$	1500	II-IV	ИБС, ДКМП	Смертность или госпитализации по поводу ХСН	Нет эффекта
Gullestad, et al [44]	талидомид	ФНО- $\alpha$	56	II-III	ИБС, ДКМП	ФВ ЛЖ	↑ ФВ ЛЖ, ↑ толерантности к физ. нагрузке
Sliwa, et al [37]	пентоксифиллин	комплексное	1500	II-IV	ДКМП	Смертность или госпитализации по поводу ХСН	↑ класса по NYHA, ↑ ФВ ЛЖ
Sliwa, et al [38]	пентоксифиллин	комплексное	28	II-III	ДКМП	Класс по NYHA, ФВ ЛЖ	↑ класса по NYHA, ↑ ФВ ЛЖ
Sliwa, et al [39]	пентоксифиллин	комплексное	18	IV	ДКМП	Цитокины и ФВ ЛЖ	↑ класса по NYHA, ↑ ФВ ЛЖ
<b>Иммуномодуляторная терапия</b>							
ACCLAIM [40]	Целакаде	неспецифичные	2426	I-IV	ИБС, ДКМП	Смерть или госпитализация по ССЗ	Нет эффекта
Gullestad, et al. [41]	Jg (B/в)	комплексное	40	II-IV	ДКМП, ИБС	Класс по NYHA, ФВ ЛЖ	↑ клинического статуса, ↑ ФВ ЛЖ
IMAC [41]	Jg (B/в)	комплексное	63	II-IV		ФВ ЛЖ	Нет эффекта

**Сокращения:** ИБС — ишемическая болезнь сердца, ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, Jg (B/в) — иммуноглобулины для внутривенного введения.

неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов с более высокими дозами этанерцепта [35]. Исследование ATTACH [36], которое включало инфликсимаб, показало высокую смертность и частоту госпитализаций по поводу ХСН при более высоких дозах инфликсимаба.

Несмотря на то, что пентоксифиллин является неселективным ингибитором фосфодиэстеразы и продемонстрировал уменьшение симптомов ХСН и увеличение ФВ ЛЖ [37-39], возможно, его эффекты будут выходить за пределы противовоспалительных свойств. Кроме того, иммуноглобулины с внутривенным введением проявляют двойное воздействие на цитокины с повышением регуляции противовоспалительных медиаторов (IL-10) в сочетании со снижением регуляции провоспалительных медиаторов (IL-1). Эта иммуномодулирующая терапия была предложена как потенциальный инструмент для лечения ХСН. Однако результаты оказались неоднозначными [40-42]. В ходе исследования нехватка данных о высоких концентрациях сывороточных цитокинов привела к тому, что исследователи контролировали активность цитоки-

нов, связанную с иммуномодулированием, не имея целостного понимания об иммунных процессах ХСН и ее декомпенсации.

Еще одним исследованием является D-HART2, изучающее лекарственный препарат, нацеленный на подавление воспаления (блокада IL-1) среди больных ХСН с сохранной ФВ ЛЖ — анакинра. Основным эффектом анакинра является увеличение толерантности к физической нагрузке, измеренные как пиковое потребление кислорода при максимальных сердечно-легочных физических нагрузках [43].

В то время как мы получаем более полное представление об иммунных медиаторах и их роли при ХСН и ее декомпенсации, наши знания по-прежнему остаются поверхностными. Неоднозначные результаты исследований по иммуномодуляции возможно связаны с более сложным характером взаимодействия между иммунными клетками и их про- и противовоспалительными медиаторами при ХСН и ее декомпенсации, требующими тщательного изучения для создания более эффективных стратегий лечения данного заболевания.

## Литература

- Searle J, Frick J, Möckel M. Acute heart failure facts and numbers: acute heart failure populations. *ESC Heart Failure*. 2016; 3: 65-70. DOI: 10.1002/ehf2.12092.
- Grilo GA, Shaver PR, Castro Bra's LE. Mechanisms of cardioprotection via modulation of the immune response. *Current Opinion in Pharmacology* 2017, 33: 6-11. DOI: 10.1016/j.coph.2017.03.002.
- Kawaguchi M, Takahashi M, Hata T, et al. Inflammasome activation of cardiac fibroblasts is essential for myocardial ischemia/reperfusion injury. *Circulation* 2011; 123: 594-604. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.982777.
- Dick SA, Epelman S. Chronic Heart Failure and Inflammation What Do We Really Know? *Circulation Research*. 2016; 119: 159-76. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.308030.
- Yang Y, Lv J, Jiang S, et al. The emerging role of Toll-like receptor 4 in myocardial inflammation. *Cell Death Dis* 2016, 7: e2234.
- Sharma S, Garg I, Ashraf MZ. TLR signalling and association of TLR polymorphism with cardiovascular diseases. *Vasc Pharmacol* 2016, 87: 30-7.
- Xu J, Sachdev U. The Toll of vascular insufficiency: implications for the management of peripheral arterial disease. *J Immunol Res* 2016, 2016: 8249015.
- Fujiu K, Wang J, Nagai R. Cardioprotective function of cardiac macrophages. *Cardiovasc Res* 2014, 102: 232-9.
- Gombozhapova A, Rogovskaya Y, Shurupov V, et al. Macrophage activation and polarization in post-infarction cardiac remodeling. *J Biomed Sci*. 2017; 24 (1): 13. DOI: 10.1186/s12929-017-0322-3.
- Jeong HY, Kang WS, Hong MH, et al. 5-Azacytidine modulates interferon regulatory factor 1 in macrophages to exert a cardioprotective effect. *Sci Rep* 2015, 5: 15768.
- Wan E, Yeap XY, Dehn S, et al. Enhanced efferocytosis of apoptotic cardiomyocytes through myeloid-epithelial-reproductive tyrosine kinase links acute inflammation resolution to cardiac repair after infarction. *Circ Res* 2013, 113: 1004-12.
- Frangogiannis NG. Emerging roles for macrophages in cardiac injury: cytoprotection, repair, and regeneration. *J Clin Invest* 2015, 125: 2927-30.
- Frantz S, Hofmann U, Fraccarollo D, et al. Monocytes/macrophages prevent healing defects and left ventricular thrombus formation after myocardial infarction. *FASEB J* 2013, 27: 871-81.
- Ryabov VV, Gombozhapova AE, Rogovskaya Yu.V., et al. Functional plasticity of monocytes/macrophages in the processes of recovery and regeneration post-infarction remodeling of the heart. *Immunology*. 2016; 37 (6): 305-12. (In Russ.) Рябов В. В., Гомбожапова А. Э., Роговская Ю. В., и др. Функциональная пластичность моноцитов/макрофагов в процессах восстановительной регенерации и постинфарктного ремоделирования сердца. *Иммунология*. 2016; 37 (6): 305-12.
- Goodchild TT, Robinson KA, Pang W, et al. Bone marrow-derived B cells preserve ventricular function after acute myocardial infarction. *JACC Cardiovasc Interv* 2009, 2: 1005-16.
- Zhang Y, Bauersachs J, Langer HF. Immune mechanisms in heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2017; 19 (11): 1379-89. DOI: 10.1002/ehf.942.
- Pistulli R, König S, Drobnik S, et al. Decrease in dendritic cells in endomyocardial biopsies of human dilated cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail*. 2013; 15: 974-85.
- Coder B, Wang W, Wang L, et al. Friend or foe: the dichotomous impact of T cells on neurode/re-generation during aging. *Oncotarget* 2017, 8: 7116-37.
- Yu HT, Park S, Shin EC, Lee WW: T cell senescence and cardiovascular diseases. *Clin Exp Med* 2016, 16: 257-63.
- Moro-García MA, Echeverría A, Galán-Artímez MC, et al. Immunosenescence and inflammation characterize chronic heart failure patients with more advanced disease. *International Journal of Cardiology*. 2014: 1-10. DOI: 10.1016/j.ijcard.2014.04.128.
- 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 J Heart Fail* 2016; 18: 891-975.
- Levine B, Kalman J, Mayer L, et al. Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure. *N Engl J Med*. 1990; 323 (4): 236-41.
- Awad AE, Kandalam V, Chakrabarti S, et al. Tumor necrosis factor induces matrix metalloproteinases in cardiomyocytes and cardiofibroblasts differentially via superoxide production in a PI3Kgamma-dependent manner. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2010; 298 (3): C679-92.
- Amin HZ, Amin LZ, Wijaya IP. Galectin-3: a novel biomarker for the prognosis of heart failure. *Clujul Med*. 2017; 90 (2): 129-32. DOI: 10.15386/cjmed-751.
- Sager HB, Heidt T, Hulsmans M, et al. Targeting interleukin-1 $\beta$  reduces leukocyte production after acute myocardial infarction. *Circulation* 2015; 132: 1880-90.
- Braunwald E. Heart Failure. *JACC: Heart Failure*. 2013; 1 (1): 1-20. DOI: 10.1016/j.jchf.2012.10.002.
- Plaszynska-Kopczynska K, Szpakowicz A, Marcinkiewicz-Siemion M, et al. Interleukin-6 signaling in patients with chronic heart failure treated with cardiac resynchronization therapy. *Arch Med Sci*. 2017 Aug; 13 (5): 1069-77. DOI: 10.5114/aoms.2016.58635.
- Ueland T, Gullestad L, Nymo SH, et al. Inflammatory cytokines as biomarkers in heart failure. *Clin Chim Acta*. 2015; 443: 71-7. DOI: 10.1016/j.cca.2014.09.001.
- Kakkar R, Lee RT. The IL-33/ST2 pathway: therapeutic target and novel biomarker. *Nat Rev Drug Discov* 2008; 7: 827-40. DOI: 10.1038/nrd2660.
- Miller AM, Liew FY. The IL-33/ST2 pathway a new therapeutic target in cardiovascular disease. *Pharmacol Ther*. 2011 Aug; 131 (2): 179-86. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2011.02.005.
- Tao R, Fan Q, Zhang H, et al. Prognostic Significance of Interleukin-34 (IL-34) in Patients with Chronic Heart Failure with or Without Renal Insufficiency. *J Am Heart Assoc*. 2017 Apr 1; 6 (4): e004911. DOI: 10.1161/JAHA.116.004911.
- Bansal SS, Ismail MA, Goel M, et al. Activated T Lymphocytes are Essential Drivers of Pathological Remodeling in Ischemic Heart Failure. *Circulation: Heart Failure*. 2017; 10: e003688, originally published February 27, 2017. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.116.003688.
- Verma SK, Krishnamurthy P, Barefield D, et al. Interleukin-10 treatment attenuates pressure overload-induced hypertrophic remodeling and improves heart function via signal transducers and activators of transcription 3-dependent inhibition of nuclear factor- $\kappa$ B. *Circulation* 2012; 126: 418-29. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.112185.
- Mann DL. Innate immunity and the failing heart: the cytokine hypothesis revisited. *Circ Res*. 2015; 116: 1254-68. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.302317.
- Chung ES, Packer M, Lo KH, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot trial of infliximab, a chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor- $\alpha$ , in patients with moderate-to-severe heart failure: results of the anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure (ATTACH) trial. *Circulation* 2003; 107 (25): 3133-40. DOI: 10.1161/01.CIR.0000077913.60364.D2.
- Mann DL, McMurray J, Packer M, et al. Targeted Anticytokine Therapy in Patients with Chronic Heart Failure. Results of the Randomized Etanercept Worldwide Evaluation (RENEWAL). *Circulation* 2004; 109 (13): 1594-602. DOI: 10.1161/01.CIR.0000124490.27666.B2.
- Sliwa K, Skudicky D, Candy G, et al. Randomised investigation of effects of pentoxifylline on left-ventricular performance in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Lancet*. 1998; 351: 1091-3. DOI: 10.1093/eurjhf/hfn040.
- Sliwa K, Woodiwiss A, Candy G, et al. Effects of pentoxifylline on cytokine profiles and left ventricular performance in patients with decompensated congestive heart failure secondary to idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2002; 90: 1118-22.
- Sliwa K, Woodiwiss A, Kone VN, et al. Therapy of ischemic cardiomyopathy with the immunomodulating agent pentoxifylline: results of a randomized study. *Circulation*. 2004; 109: 750-5.
- Torre-Arnone G, Anker SD, Bourge RC, et al. Results of a non-specific immunomodulation therapy in chronic heart failure (ACCLAIM trial): a placebo-controlled randomised trial. 2008; 371 (9608): 228-36. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60134-8.
- Simonsen S, Kjekshus J, Nitter-Hauge S, et al. Immunomodulating therapy with intravenous immunoglobulin in patients with chronic heart failure. *Circulation*. 2001; 103: 220-5.
- McNamara DM, Holubkov R, Starling RC, et al. Controlled trial of intravenous immune globulin in recent-onset dilated cardiomyopathy. *Circulation*. 2001; 103: 2254-9.
- Van Tassel BW, Buckley LF, Carbone S, et al. Interleukin-1 blockade in heart failure with preserved ejection fraction: rationale and design of the Diastolic Heart Failure Anakinra Response Trial 2 (D-HART2). *Clin Cardiol*. 2017 Sep; 40 (9): 626-32. DOI: 10.1002/clc.22719.
- Gullestad L, Ueland T, Fjeld JG, et al. Effect of thalidomide on cardiac remodeling in chronic heart failure: results of a double blind, placebo-controlled study. *Circulation*. 2005; 112: 3408-14. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.564971.

## СИНДРОМ ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ ВО СНЕ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ: ВЗГЛЯД КАРДИОЛОГА

Медведева Е. А.<sup>1</sup>, Коростовцева Л. С.<sup>1</sup>, Сазонова Ю. В.<sup>1</sup>, Бочкарёв М. В.<sup>1</sup>, Свиричев Ю. В.<sup>1,2</sup>, Конради А. О.<sup>1,3</sup>

В обзоре представлены данные о нарушениях дыхания во сне у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с акцентом на синдром обструктивного апноэ во время сна (СОАС). Обсуждаются аспекты распространённости, патогенеза, диагностики и особенностей терапии СОАС при сниженной и сохранённой фракции выброса. Представлены собственные результаты по оценке нарушений дыхания во сне у пациентов с тяжёлой систолической дисфункцией. Обоснована необходимость персонализированного диагностического и терапевтического подхода к пациентам с синдромом обструктивного апноэ сна, который является не только фактором риска развития сердечной недостаточности, но и коморбидным состоянием на разных этапах сердечно-сосудистого континуума.

Российский кардиологический журнал 2018, 1 (153): 78–82  
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-1-78-82>

**Ключевые слова:** обструктивное апноэ во время сна, хроническая сердечная недостаточность, полисомнография, CPAP-терапия.

<sup>1</sup>ФГБУ Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург; <sup>2</sup>ФГБУ науки Институт эволюционной физиологии и биохимии имени И. М. Сеченова РАН, Санкт-Петербург; <sup>3</sup>ГАОУ ВО Санкт-Петербургский национальный исследовательский университет информационных технологий, механики и оптики, Институт трансляционной медицины, Санкт-Петербург, Россия.

Медведева Е. А.\* — врач-кардиолог консультативно-диагностического центра, Коростовцева Л. С. — н.с. рабочей группы по сомнологии НИО артериальной

гипертензии, Сазонова Ю. В. — врач-кардиолог кардиологического отделения № 8, Бочкарёв М. В. — м.н.с. рабочей группы по сомнологии НИО артериальной гипертензии, Свиричев Ю. В. — д.м.н., руководитель рабочей группы по сомнологии, руководитель лаборатории сравнительной сомнологии и нейророзендокринологии, Конради А. О. — д.м.н., зам. генерального директора по научной работе, руководитель НИО артериальной гипертензии, директор Института.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):  
 elena5583@mail.ru

ДИ — доверительный интервал, ИАГ — индекс апноэ/гипопноэ, НДС — нарушения дыхания во сне, ОР — относительный риск, ПСГ — полисомнография, СОАС — синдром обструктивного апноэ во время сна, ФВ — фракция выброса, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭхоКГ — эхокардиографическое исследование, BNP — brain natriuretic peptide, CAT-HF study — The Cardiovascular Improvements with Minute Ventilation-targeted Adaptive Servo-Ventilation (ASV) Therapy in Heart Failure, CPAP — Continuous Positive Airway Pressure, SERVE-HF — the treatment of Sleep-Disordered Breathing With Predominant Central Sleep Apnea by Adaptive ServoVentilation in Patients With Heart Failure, SICA-HF — Studies Investigating Co-morbidities Aggravating Heart Failure, SF-36 — the Short Form 36.

Рукопись получена 08.02.2017  
 Рецензия получена 01.03.2017  
 Принята к публикации 13.03.2017

## OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA SYNDROME IN CONGESTIVE HEART FAILURE: CARDIOLOGIST PERSPECTIVE

Medvedeva E. A.<sup>1</sup>, Korostovtseva L. S.<sup>1</sup>, Sazonova Yu. V.<sup>1</sup>, Bochkarev M. V.<sup>1</sup>, Sviryaev Yu. V.<sup>1,2</sup>, Konradi A. O.<sup>1,3</sup>

In the review, the data presented, on sleep disordered respiration in chronic heart failure patients with emphasis on sleep apnea syndrome (SAS). The aspects of prevalence are discussed, as of pathogenesis, diagnostics and specifics of SAS management in decreased or normal ejection fraction. The original results presented, on the disordered breathing assessment in patients with severe systolic dysfunction. The necessity underscored for personalized diagnostic and management approach to obstructive sleep apnea syndrome which is not just a risk factor for heart failure, but is a comorbidity at various stages of cardiovascular continuum.

Russ J Cardiol 2018, 1 (153): 78–82  
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-1-78-82>

Для совершенствования оказания медицинской помощи пациентам с хронической сердечной недостаточностью используются новейшие стратегии современной кардиологии: широкий круг визуализирующих методик, биомаркерная панель, новые фармакологические агенты, электрофизиологические и хирургические методы лечения. В то же время, показатели заболеваемости и смертности в указанной когорте остаются высокими [1].

**Key words:** obstructive sleep apnea, chronic heart failure, polysomnography, CPAP therapy.

<sup>1</sup>Federal Almazov North-West Medical Research Centre of the Ministry of Health, Saint-Petersburg; <sup>2</sup>Sechenov Institute of Evolution Physiology and Biochemistry, Saint-Petersburg; <sup>3</sup>Saint-Petersburg National Research University of Informational Technologies, Mechanics and Optics, Translational Medicine Institute, Saint-Petersburg, Russia.

По данным Европейского общества кардиологов, 74% пациентов с сердечной недостаточностью имеют, по крайней мере, одну коморбидную патологию [1], высокая частота различных сопутствующих заболеваний, ухудшающих прогноз пациента, отмечается и по результатам крупных регистров США [2]. Именно поэтому всё более актуализируется оценка коморбидного статуса пациента с сердечной недостаточностью.

Расстройства дыхания во сне по данным разных авторов встречаются в 50-80% случаев при сердечной недостаточности, при этом синдром обструктивного апноэ во время сна (СОАС) занимает одно из ведущих мест, его распространённость в данной когорте составляет около 18%, что значительно превышает общепопуляционные показатели [3, 4].

Прогностическая роль расстройств дыхания во сне у пациентов с хронической сердечной недостаточностью оценивалась в крупном мета-анализе с включением 11 исследований (1944 пациента: 1399 с апноэ во сне и 545 из группы контроля). В группе пациентов с нарушениями дыхания во сне показано достоверное увеличение общей и сердечно-сосудистой смертности по сравнению с пациентами без указанной коморбидности (относительный риск — ОР 1,66 (1,19-2,31); ОР 1,79 (1,21-2,86)). Кроме того, проводился субанализ групп с учётом отдельных параметров, более значимый эффект наблюдался в исследованиях со средним значением индекса апноэ-гипопноэ  $\geq 30$  эпизодов/час у пациентов с расстройствами дыхания во сне и средним периодом наблюдения  $\geq 3$  лет для всех пациентов ( $p=0,002$ ). Необходимо отметить, что в анализ включались исследования с участием пациентов с систолической дисфункцией, однако авторы использовали различные критерии для её оценки: в пяти работах фракция выброса (ФВ)  $\leq 45\%$ , в двух исследованиях ФВ  $< 35\%$ , в остальных — ФВ  $< 50$  или  $< 55\%$  [5]. В настоящее время экспертами для унификации подхода к оценке систолической дисфункции предложены чёткие критерии. Так, согласно рекомендациям ESC 2016г, в зависимости от ФВ выделены 3 группы хронической сердечной недостаточностью (ХСН): со сниженной ФВ  $< 40\%$ , с промежуточной — 40-49% и сохранённой — более 50% [6].

В связи с появлением новых данных о прогностической значимости СОАС вопросы терапии данного коморбидного состояния у пациентов с ХСН актуализируются в большей степени. Эффективным методом лечения СОАС по праву считается неинвазивная вентиляция лёгких, в клинической практике наиболее часто применяемым её видом является CPAP-терапия (Continuous Positive Airway Pressure, режим неинвазивной вентиляции лёгких путем создания постоянного положительного давления в верхних дыхательных путях). Ещё одним вариантом аппаратного лечения является адаптивная сервоventиляция, применяемая при некоторых нарушениях дыхания во сне (преимущественно центрального генеза), лечебное воздействие реализуется посредством плавного изменения разницы между давлением на вдохе и на выдохе в зависимости от дыхательного потока в каждом дыхательном цикле. Эффективность и прогностическая роль данных методов в когорте пациентов с сердечной недостаточностью остаётся дискуссионной и продолжает активно изучаться, о чем будет сказано далее.

В рамках крупного популяционного исследования была продемонстрирована значимость выявления апноэ во сне среди пациентов с впервые диагностированной сердечной недостаточностью ( $n=30719$ ). Сложный дизайн исследования предполагал выделение и дальнейший анализ следующих групп: 1. обследованные (полисомнография — ПСГ), с диагностированными нарушениями дыхания во сне (НДС), без терапии ( $n=295$ ); 2. обследованные, с диагностированным апноэ во время сна, получавшие лечение (CPAP-терапия) ( $n=258$ ); 3. обследованные, без НДС, без терапии ( $n=19$ ); 4. лица, которым ПСГ не проводилась, с клинически диагностированными НДС (апноэ во время сна), без лечения ( $n=630$ ); 5. лица без ПСГ, с клинически диагностированными НДС, получавшие лечение ( $n=80$ ); 6. лица без ПСГ, без клинических признаков НДС, без лечения ( $n=29437$ ). После внесения поправки на возраст, пол и сопутствующие заболевания у пациентов с сердечной недостаточностью, которым была проведена диагностика и последующее лечение апноэ во сне, выявлено достоверное преимущество по двухлетней выживаемости по сравнению с пациентами, которым обследование не выполнялось (ОР 0,33 (95% доверительный интервал — ДИ 0,21-0,51),  $p=0,0001$ ). Кроме того, среди пациентов, прошедших диагностический скрининг, лучшая двухлетняя выживаемость была в группе, получавшей лечение НДС, по сравнению с группой без терапии (ОР 0,49 (95% ДИ 0,29-0,84),  $p=0,009$ ) [7]. При этом при анализе авторы не разделяли пациентов по типу НДС, хотя по совокупным характеристикам в обследованной выборке отметили преобладание обструктивного апноэ во сне.

#### Патогенез СОАС при ХСН

СОАС — это состояние, характеризующееся повторными эпизодами прекращения легочной вентиляции за счёт окклюзии верхних дыхательных путей при сохраняющихся торакоабдоминальных дыхательных усилиях. В случае полного спадания дыхательных путей развивается апноэ — уменьшение воздушного потока более чем на 90% в течение 10 с и дольше. При неполном спадании дыхательных путей отмечается гипопноэ — существенное снижение воздушного потока от 50 до 90% от исходных значений, сочетающееся со снижением насыщения гемоглобина артериальной крови кислородом на 3% и более или активацией головного мозга по данным электроэнцефалографии. Необходимо отметить, что у пациентов с ХСН следует проводить полисомнографическое исследование с обязательной регистрацией электроэнцефалограммы с целью оценки макроструктуры сна (так как снижение качества сна за счет частых пробуждений может занижать выраженность НДС при скрининговом исследовании). Критерием степени тяжести СОАС является частота апноэ

и гипопноэ за час сна — индекс апноэ/гипопноэ (ИАГ): ИАГ 5-14,9 эпизодов/час — легкая, 15-29,9 — средней тяжести,  $\geq 30$  тяжёлая форма [8].

В свою очередь, коллапс дыхательных путей обусловлен дисфункцией мотонейронов, контролирующей мускулатуру глотки. У пациентов с сердечной недостаточностью существуют дополнительные факторы, способствующие спаданию верхних дыхательных путей. Так, в течение дня жидкость накапливается в межтканевом и внутрисосудистом пространствах ног под действием силы тяжести, а в положении лежа ночью перераспределяется в ростральном направлении, и часть жидкости может аккумулироваться в шее, увеличивая давление в тканях и вызывая сужение верхних дыхательных путей. Значимые колебания вентиляции вследствие застойных явлений в лёгких также способствуют возникновению периодического дыхания и предрасполагают к развитию обструктивного апноэ во сне [9].

С другой стороны, обструктивное апноэ в свою очередь может приводить к прогрессированию СН: отрицательное внутригрудное давление (достигающее  $-65$  мм рт.ст.), повышенное трансмуральное давление левого желудочка увеличивают преднагрузку и венозный возврат к правому желудочку. Повышение кардиальной преднагрузки ассоциировано с дальнейшим снижением левожелудочковой функции. Кроме того, прекращение дыхания приводит к значимой активации симпатoadренальной системы, что коррелирует с эпизодами апноэ, пробуждениями и последующей гипоксией и гиперкапнией [10]. Симпатическая активация приводит к целому ряду гемодинамических эффектов: повышению системного сосудистого сопротивления, дальнейшему увеличению постнагрузки и потребности миокарда в кислороде. Повторяющиеся эпизоды апноэ и гипопноэ, а, следовательно, гипоксии и реоксигенации приводят к активации оксидативного стресса, нарушению функции эндотелия, активации провоспалительных плазменных факторов и повышению агрегационной активности тромбоцитов [11].

Также отмечается снижение парасимпатической активности, что сопровождается изменением вариабельности сердечного ритма и может быть ассоциировано с риском развития фибрилляции предсердий и желудочковых аритмий. Кроме того, развитию нарушений ритма может способствовать прогрессивное увеличение внутрипредсердного давления, дилатация и электрическое ремоделирование предсердий [12, 13]

### **СОАС и диастолическая дисфункция**

По разным данным среди пациентов с диастолической сердечной недостаточностью обструктивное апноэ сна выявляется в 50-75% случаев, в свою очередь описанные ранее негативные эффекты данного синдрома, такие как симпатическая активация, пост-

нагрузка, гипоксемия приводят к прогрессированию гипертрофии и диастолической дисфункции, замыкается порочный круг взаимовлияния данной коморбидности и сердечной недостаточности. Влияние обструктивного апноэ во время сна на прогноз пациентов с ХСН с сохранённой фракцией выброса остаётся мало изученной проблемой. В проведённых исследованиях в основном оценивалась распространённость СОАС в когорте, а не его влияние на долгосрочный прогноз [14, 15].

Интересная гипотеза тестировалась в одной из последних публикаций, посвящённых данной проблеме: ухудшает ли долговременный прогноз наличие СОАС у пациентов с впервые выявленной сердечной недостаточностью с сохранённой ФВ  $>50\%$ . Из 58 обследованных пациентов у 39 по данным полисомнографии диагностировано обструктивное апноэ во время сна (67%), им дополнительно проводилась CPAP-терапия. При исходном сравнении 2 групп с СОАС и без него не выявлено достоверных различий по частоте коморбидной патологии (артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет), по плазменной концентрации мозгового натриуретического пептида (BNP), однако отмечалось достоверное увеличение показателя E/E' в 1 группе при отсутствии различий по другим ЭхоКГ-параметрам. Период наблюдения составил 36 мес., в обеих группах не наблюдалось кардиоваскулярных событий: оценивалась сердечно-сосудистая смертность, повторные госпитализации по поводу сердечной недостаточности, ишемические события и новые случаи нарушений ритма. Однако при серийном измерении уровня BNP через 6, 12 и 36 мес. выявлены значимые различия ( $p < 0,05$ ): показатели у пациентов с обструктивным апноэ достоверно превышали таковые в группе сравнения [16]. Таким образом, несмотря на проводимую адекватную CPAP-терапию, пациенты с диастолической сердечной недостаточностью и СОАС имеют более высокие показатели миокардиального стресса, чем пациенты без нарушений дыхания во сне.

### **СОАС при ХСН**

#### **с нарушением систолической функции**

Проблема нарушений дыхания во время сна у пациентов с систолической сердечной недостаточностью является комплексной и активно исследуемой в разных аспектах: распространённости, диагностики, прогноза, возможностей терапевтической коррекции.

По нашим данным, полученным в рамках деятельности научного консорциума SICA-HF — Studies Investigating Co-morbidities Aggravating Heart Failure (EC 7<sup>th</sup> Framework Programme) в когорте из 57 пациентов (средний возраст  $57,1 \pm 9,3$  года) с ХСН ФВ  $<40\%$  (средняя ФВ  $27,6 \pm 6,6\%$ ), которым на базе ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский

исследовательский центр имени В.А. Алмазова” Минздрава России выполнялась ПСГ, нарушения дыхания во время сна (НДС) были выявлены у 89,5% обследованных, при этом средний ИАГ составил  $23,2 \pm 15,6$  эпизода в час сна. Этиология ХСН в исследуемой когорте в 71,9% была представлена ишемической болезнью сердца, в 28,1% случаев — кардиомиопатиями различного генеза. Преобладающим НДС был именно СОАС (43,9%), такой высокий показатель отчасти может быть обусловлен наличием у данных пациентов избыточной массы тела (средний индекс массы тела —  $28,5 \pm 6,6$  г/м<sup>2</sup>). При дальнейшем наблюдении (медиана продолжительности наблюдения составила 533 дня) анализ выживаемости не продемонстрировал значимых различий между группами с НДС и без них (LogRank = 1,033;  $p=0,31$ ), что, безусловно, может быть связано как с небольшим объемом выборки, так и с малым сроком наблюдения (неопубликованные данные).

По данным Gellen B, et al., проводившим полисомнографическое исследование и трехлетнее наблюдение 376 пациентов с ХСН и систолической дисфункцией (ФВ <45%), было установлено, что ночное снижение сатурации <88% является предиктором неблагоприятного исхода по данным мультивариантного анализа, независимо от наличия апноэ во время сна. На основании полученных данных авторы заключили, что данный параметр должен учитываться при определении риска пациентов наряду с ИАГ. При этом, в качестве первичной комбинированной конечной точки они оценивали смертность, трансплантацию сердца или имплантацию вспомогательных устройств левого желудочка [17].

Необходимость коррекции патогенетически значимых процессов, ассоциированных с синдромом обструктивного апноэ во время сна у пациентов с ХСН, инициировала целый ряд исследований, направленных на оценку возможностей терапии.

Эффективность CPAP-терапии у пациентов с систолической дисфункцией (ФВ <50%) изучалась в рандомизированном контролируемом исследовании с участием пациентов с застойной сердечной недостаточностью. При включении в исследование и через 3 мес. проводилась комплексная клиническая оценка, в том числе полисомнография, определение концентрации норэпинефринов в моче, также изучалось качество жизни пациентов с использованием опросников SF-36, Chronic Heart Failure questionnaire. Было показано, что CPAP-терапия ассоциирована с улучшением систолической функции левого желудочка ( $\Delta$ ФВ в группе CPAP-терапии  $5,0 \pm 1,0\%$ , по сравнению с группой контроля  $1,5 \pm 1,4\%$ ,  $p=0,04$ ), достоверным снижением ночной экскреции норметанефринов и улучшением качества жизни [18].

По данным обсервационного исследования с включением пациентов с ХСН с ФВ <50% и обструк-

тивным апноэ во время сна (ИАГ  $\geq 15$  эпизодов/час) оценивалась эффективность CPAP-терапии и её влияние на долгосрочный прогноз (период наблюдения  $25,3 \pm 15,3$  мес.). Было продемонстрировано достоверное увеличение риска смерти и госпитализации в группе пациентов, не получавших CPAP-терапию ( $n=23$ ), по сравнению с группой лечения ( $n=65$ ) (ОР 2,03; 95% ДИ 1,07-3,68;  $p=0,030$ ) [19].

Адаптивная сервовентиляция как метод терапии нарушений дыхания во сне широко изучалась при лечении центрального апноэ во время сна у пациентов с систолической дисфункцией как при стабильном течении ХСН — SERVE-HF, так и при острой декомпенсации — CAT-HF: по результатам обоих исследований применение адаптивной сервовентиляции было ассоциировано с увеличением общей и сердечно-сосудистой смертности [20, 21]. В то же время более обнадеживающие результаты были получены в исследовании эффективности адаптивной сервовентиляции у пациентов с СОАС и систолической сердечной недостаточностью. 76 пациентов с ФВ <50% были разделены на 2 группы по выраженности систолической дисфункции: группа L (с тяжёлой систолической дисфункцией) с ФВ <30% и группа H (с умеренной систолической дисфункцией). Всем проводилось полисомнографическое исследование, оценивался плазменный уровень BNP, затем применялась адаптивная сервовентиляция в обеих группах, период наблюдения после терапии составил 6 мес. Повторно проводилась оценка ФВ, BNP, и регистрировались исходы — фатальные кардиоваскулярные события: смерть от прогрессирования ХСН, кардиоэмболические инсульты, фатальные нарушения ритма. При оценке показателей полисомнографии до лечения в группе с ФВ <30% индекс апноэ/гипопноэ составил  $48,9 \pm 27,9$  эпизода в час сна и достоверно превышал таковой в группе с умеренной систолической дисфункцией —  $35,8 \pm 22,2$  эпизода в час сна ( $p=0,05$ ), также выявлена недостоверная тенденция увеличения в L-группе индекса обструктивного апноэ во время сна. Группа с тяжёлой систолической дисфункцией значимо отличалась от H-группы и по параметрам пульсоксиметрии: более высокие суммарная доля времени, проведенного при сатурации кислорода <90% ( $p=0,01$ ), и индекс десатурации при учете эпизодов снижения содержания кислорода в крови на 4% и более ( $p=0,001$ ). После 6 мес. адаптивной сервовентиляции в обеих группах продемонстрировано достоверное увеличение ФВ и снижение плазменного уровня BNP [22]. Безусловно, более детальные данные о возможности применения данного метода у пациентов с систолической дисфункцией и СОАС будут доступны при объявлении результатов продолжающегося рандомизированного контролируемого исследования — ADVENT-HF.

Комплексное лечение хронической сердечной недостаточности по данным ряда исследований также

может уменьшить тяжесть СОАС. С учетом данных последних проспективных исследований требуются более строгие подходы к выбору категории больных ХСН для лечения методом неинвазивной вентиляции легких. В то же время, у них более широкие возможности для медикаментозной терапии, которая малоэффективна в других группах лиц с СОАС. Так, применение диуретиков, антагонистов альдостерона, дозированная физическая нагрузка показали положительный эффект в отношении уменьшения выраженности расстройств дыхания во сне у пациентов с ХСН. Применение ресинхронизирующей терапии (CRT) наряду с улучшением систолической функции по данным ряда авторов приводило к достоверному снижению индекса апноэ/гипопноэ. Наконец, трансплантация сердца как метод лечения терминальной сердечной недостаточности также активно изучается в аспекте его влияния на обструктивное апноэ во время сна [23].

### Заключение

Детальная оценка нарушений дыхания во сне представляется всё более актуальной проблемой

### Литература

- van Deursen VM, Urso R, Laroche C, et al. Comorbidities in patients with heart failure: an analysis of the European Heart Failure Pilot Survey. *Eur J Heart Fail* 2014; 16: 103-11.
- Steinberg BA, Zhao X, Heidenreich PA, et al. Trends in patients hospitalized with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction: prevalence, therapies, and outcomes. *Circulation* 2012; 126: 65-75.
- Kasai T, Bradley TD. Obstructive sleep apnea and heart failure: pathophysiologic and therapeutic implications. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57 (2): 119-27.
- Mentz RJ, Fiuzat M. Sleep-Disordered Breathing in Patients with Heart Failure. *Heart Failure Clin* 10 (2014) 243-50. DOI: 10.1016/j.hfc.2013.10.001.
- Nakamura S, Asai K, Kubota Y, et al. Impact of sleep-disordered breathing and efficacy of positive airway pressure on mortality in patients with chronic heart failure and sleep-disordered breathing: a meta-analysis. *Clin Res Cardiol* 2015; 104: 208-16.
- 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC European Heart Journal. 2016; 37: 2129-200. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw128.
- Javaheri S, Caref EB, Chen E, et al. Sleep apnea testing and outcomes in a large cohort of medicare beneficiaries with newly diagnosed heart failure. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011; 183: 539-46.
- Berry RB, Budhiraja R, Gottlieb DJ, et al. Rules for scoring respiratory events in sleep: update of the 2007 AASM manual for the scoring of sleep and associated events. *J Clin Sleep Med*. 2012; 8: 597-619.
- White LH, Bradley TD. Role of nocturnal rostral fluid shift in the pathogenesis of obstructive and central sleep apnoea. *J Physiol* 2013; 591 (5): 1179-93. DOI: 10.1113/jphysiol.2012.245159.
- Cowie MR. Sleep-Disordered Breathing — Do We Have to Change Gears in Heart Failure? *Curr Heart Fail Rep* 2016; 13: 255-65. DOI: 10.1007/s11897-016-0304-x.
- Ryan S, Taylor CT, McNicholas WT. Selective activation of inflammatory pathways by intermittent hypoxia in obstructive sleep apnea syndrome. *Circulation* 2005; 112: 2660-7.
- Bitter T, Westerheide N, Prinz C, et al. Cheyne–Stokes respiration and obstructive sleep apnoea are independent risk factors for malignant ventricular arrhythmias requiring appropriate cardioverter–defibrillator therapies in patients with congestive heart failure. *Eur Heart J* 2011; 32: 61-74.
- Oliveira W, Campos O, Bezerra Lira-Filho E, et al. Left atrial volume and function in patients with obstructive sleep apnea assessed by real-time three-dimensional echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2008; 21: 1355-61.
- Sekizuka H, Osada N, Miyake F. Sleep Disordered Breathing in Heart Failure Patients with Reduced versus Preserved Ejection Fraction. *Heart Lung Circ* 2013; 22: 104-9.
- Herrscher TE, Akre H, Overland B, et al. High prevalence of sleep apnea in heart failure outpatients: even in patients with preserved systolic function. *J Card Fail* 2011; 17: 420-5.
- Arikawa T, Toyoda S, Haruyama A, et al. Impact of Obstructive Sleep Apnoea on Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Heart, Lung and Circulation* 2016; 25: 435-41. DOI: 10.1016/j.hlc.2015.09.011.
- Gellen B, Canoui-Poitrine F, Boyer L, et al. Apnea–hypopnea and desaturations in heart failure with reduced ejection fraction: Are we aiming at the right target? *Intern J Cardiol* 2016; 203: 1022-8.
- Mansfield DR, Gollogly NC, Kaye DM, et al. Controlled trial of continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnea and heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 361-6.
- Kasai T, Narui K, Dohi T, et al. Prognosis of patients with heart failure and obstructive sleep apnea treated with continuous positive airway pressure. *Chest* 2008; 133: 690-6.
- Fiuzat M, Oldenberg O, Whellan DJ, et al. Lessons learned from a clinical trial: Design, rationale, and insights from The Cardiovascular Improvements with Minute Ventilation-targeted Adaptive Servo-Ventilation (ASV) Therapy in Heart Failure (CAT-HF) Study. *Contemporary Clinical Trials* 2016; 47: 158-64. DOI: 10.1016/j.cct.2016.01.00.
- Eulenburg C, Wegscheider K, Woehrlie H, et al. Mechanisms underlying increased mortality risk in patients with heart failure and reduced ejection fraction randomly assigned to adaptive servoventilation in the SERVE-HF study: results of a secondary multistate modelling analysis. *Lancet Respir Med* 2016; 4: 873-81. DOI: 10.1016/S2213-2600(16)30244-2.
- Takama N, Kurabayashi M. Safety and efficacy of adaptive servo-ventilation in patients with severe systolic heart failure. *J Cardiol* 2014; 63: 302-7. DOI: 10.1016/j.jcc.2013.09.008.
- Stanchina ML, Ellison K, Malhotra A, et al. The impact of cardiac resynchronization therapy on obstructive sleep apnea in heart failure patients: a pilot study. *Chest* 2007; 132 (2): 433-9.
- Sekizuka H, Osada N, Miyake F. Sleep Disordered Breathing in Heart Failure Patients with Reduced versus Preserved Ejection Fraction. *Heart, Lung and Circulation* 2013; 22: 104-9.

## ПСИХОСОМАТИЧЕСКИЙ ПОРОЧНЫЙ КРУГ ИНФАРКТА МИОКАРДА

Таратухин Е. О., Гордеев И. Г., Лебедева А. Ю.

Представлен обзор исследований, демонстрирующих соматические изменения при психологических процессах, принятых как факторы риска острого инфаркта миокарда: депрессия, стресс, тревога. На основании метафорического обозначения “идеальный шторм” показаны воспалительные, иммунологические, нейрогуморальные предпосылки развития инфаркта миокарда, а равно таковые изменения, являющиеся соматическим субстратом психологических состояний, способствующих развитию инфаркта миокарда посредством поведенческих и биологических факторов риска: “болезненное поведение”, “депрессивная болезнь”. Два эти процесса входят в психосоматический “порочный круг”. В статье делается акцент на важности индивидуализации подхода к реабилитации и вторичной профилактике инфаркта миокарда, поскольку с биопсихосоциальной точки зрения восходящие и нисходящие психосоматические связи у каждого пациента уникальны.

**Российский кардиологический журнал 2018, 1 (153): 83–88**

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-1-83-88>

**Ключевые слова:** пациент-центрированная медицина, биопсихосоциальный, психосоматика, соматизация, биопсихокультуральный, инфаркт миокарда.

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

Таратухин Е. О.\* — к.м.н., магистр психологии, доцент кафедры госпитальной терапии № 1 л/ф, Гордеев И. Г. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой, Лебедева А. Ю. — д.м.н., профессор кафедры.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):  
cardio03@list.ru

ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИЛ — интерлейкин, ИМ — инфаркт миокарда, ИФ — интерферон, ОКС — острый коронарный синдром, ОР — отношение рисков, ОШ — отношение шансов, ФНО — фактор некроза опухоли, ДИ — депрессивная болезнь, depression illness.

Рукопись получена 22.01.2018

Рецензия получена 24.01.2018

Принята к публикации 31.01.2018

## A PSYCHOSOMATIC VICIOUS CIRCLE OF MYOCARDIAL INFARCTION

Taratukhin E. O., Gordeev I. G., Lebedeva A. Yu.

The review presents recent studies demonstrating somatic shifts in psychological processes regarded as the risk factors for myocardial infarction: depression, stress, anxiety. Based upon a metaphorical term “a perfect storm”, inflammatory, immunological, neuro-humoral predisposing factors are presented, important for myocardial infarction development, as such shifts themselves, which are the somatic substrate for psychological states mediating myocardial infarction development through behavioral and biological risk factors: “sickness behavior”, “depression illness”. Both directions complete a vicious circle of psychosomatic changes. The emphasis is set on the importance of individual approach to rehabilitation and secondary prevention of myocardial infarction, as, from biopsychosocial point of view, the bottom-up and top-down psychosomatic links are unique for any patient.

**Russ J Cardiol 2018, 1 (153): 83–88**

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-1-83-88>

**Key words:** patient-centered medicine, biopsychosocial, psychosomatics, somatization, biopsychocultural, myocardial infarction

N. I. Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU), Moscow, Russia.

Психосоциальная природа сердечно-сосудистой патологии не вызывает сомнений и принята на уровне ведущих мировых организаций, включая Европейское общество кардиологов, Всемирную организацию здравоохранения [1]. Работа с психосоциальными факторами риска ставится в приоритет при реабилитации и вторичной профилактике [2]. Давно обнаруженная и понятная взаимосвязь стресса, депрессии, тревожности, типов личности “А” и “Д” продолжает получать внимание исследователей. С биопсихосоциальной точки зрения [3], единство устройства человека предполагает наличие биологических предпосылок его психического состояния и, напротив, соматизацию психосоциальных аспектов его жизни [4]. Исследования, связывающие психологические состояния и процессы с соматической патологией, ведутся активно. В данной статье мы предлагаем обзор современных (преимущественно, 2015-

2017гг) исследований связи психосоматических компонентов (депрессии, стресса, воспаления и др.) патогенеза инфаркта миокарда (ИМ).

### “Идеальный шторм”

Метафора “идеальный шторм” (perfect storm) была введена в обиход в 2012г Arbab-Zadeh A, et al. и предполагает совпадение психологических, физиологических и внешних факторов, вместе вызывающих атеротромбоз и развитие острого коронарного синдрома (ОКС) [5]. В своём обзоре они указывают, что множество известных факторов (включая особенности бляшки, уровень фибриногена или С-реактивного белка, уровень холестерина липопротеидов, наличие диабета и т.д.) по отдельности повышают риск ОКС довольно слабо в сравнении со здоровым контролем. Как таковое развитие ОКС связано со стечением обстоятельств. Когда локальные фак-

торы создают условия для тромбоза, а системные готовы к тромбообразованию и неспособны остановить рост тромба или растворить его, возникает коронарное событие [4]. В развитие этой теории Burg MM, et al. (2013) вводят депрессию как психологический фактор, определяющий многие из обстоятельств “идеального шторма”. Отношение рисков (ОР) для смерти от всех причин при депрессии ОР=1,8, для повторного инфаркта миокарда ОР=1,95. Риск смерти после ОКС у больных с депрессией ОР=3,41 и сохраняется высоким, несмотря на развитие технологий реваскуляризации, реабилитации, фармакотерапии.

Депрессия, будучи категорией психологической, оказывает соматическое влияние через ряд механизмов, как биологических (системное воспаление, нарушение симпато-адреналовой и парасимпатической регуляции), так и поведенческих (трудность следования здоровому образу жизни, снижение приверженности к лечению). Burg MM, et al. выделяют четыре связанных с депрессией механизма, ведущих к повышенному риску смерти после перенесённого ОКС: 1) протромботический потенциал крови; 2) локальный сосудистый фактор и низкая перфузия; 3) нарушения ритма и связанные вегетативные факторы; 4) поведение, включая физическую активность, приверженность, качество сна [5]. В 2015г Alcantara C, et al. по результатам крупного исследования с 4487 участниками дополняют представление об “идеальном шторме” фактором стресса. Для проверки концепции Burg MM, et al. они сопоставили исходы пациентов уже перенёвших ИМ, при наблюдении в течение 2,5 лет, в зависимости от наличия признаков депрессии, а также выраженных стрессов (подыследование REGARDS-MI). Сбор данных проводился методом телефонного интервью, депрессия оценивалась по шкале CESD из четырёх элементов: как часто за прошлую неделю участник а) чувствовал снижение настроения, б) чувствовал себя одиноко, в) был грустен, г) хотел заплакать (данная шкала имеет чувствительность 79,2%, специфичность 81,2%). Стресс оценивался по шкале PSS (воспринимаемый стресс) с четырьмя элементами: степень, до которой участник а) не контролирует важные события своей жизни, б) в состоянии решать свои проблемы, в) чувствует, что всё идет как надо, г) преодолевают жизненные трудности. Исследование показало шанс развития ИМ и смерти среди лиц, испытывающих вместе повышенный уровень стресса и выраженную депрессию (встречаемость 77,5%), существенно более высокий, чем в любой другой комбинации двух факторов (низкие оба, высокий стресс или выраженная депрессия; встречаемость, соответственно, 42,8%, 42,2%, 51,4%). После многофакторного анализа, коррекции по множеству переменных (пол, возраст, образование, доход, семейное положение, раса, место жительства, общее здоровье, диабет, гипертензия) риск ИМ

и смерти при сочетании стресса и депрессии был равен ОР=1,64 (95% ДИ 1,20-2,24) по сравнению с группой низких стресса и депрессии. Более того, в других группах риск ИМ и смерти повышен не был: ОР=1,03 (95% ДИ 0,74-1,42) для низкого стресса и выраженной депрессии; ОР=0,83 (95% ДИ 0,55-1,25) для высокого стресса и невыраженной депрессии. Сравнение было достоверно в течение 2,5 лет наблюдения ( $p_{<2,5 \text{ лет}}=0,04$ ), затем теряло достоверность ( $p_{>2,5 \text{ лет}}=0,66$ ). Таким образом, сочетание стресса и депрессии повышает на 48% краткосрочный риск повторного ИМ и особенно смерти [6]. В самом исследовании REGARDS, посвящённом инсульту, на исходной выборке 22658 человек, разделённых на 4 группы по наличию стресса и/или депрессии, Sumner JA, et al. (2016) показана дополнительная связь с низким уровнем дохода, не зависящая от уровня образования [7].

Эти данные согласуются с данными исследования INTERHEART, проведённого в 52 странах (Rosengren A, et al., 2004). В нём на выборке 11119 случаев первого ОКС и 13648 случаев контроля по методу “случай-контроль” были изучены психосоциальные факторы, связанные с ИМ и ОКС. Стресс определялся четырьмя сферами: на работе, дома, финансовый стресс и стрессовые события за последний год. Оценивалось наличие депрессии и locus контроля. Все показатели были достоверно выше у лиц (“случаев”) после ОКС. Отношения шансов (ОШ) были ОШ=1,38 (99% ДИ 1,19-1,61) для стресса на работе, ОШ=1,52 (99% ДИ 1,34-1,72) для стресса дома, ОШ=1,45 (99% ДИ 1,30-1,61) для общего стресса, ОШ=1,33 (99% ДИ 1,19-1,48) для событий за последний год; для депрессии ОШ=1,55 (99% ДИ 1,42-1,69). Показатели были стабильны после многофакторного анализа, действительны для всех регионов, этнических групп, у мужчин и женщин [8]. По данным исследования INTERHEART проведён дополнительный анализ триггеров ИМ (Smyth A, et al., 2016) и обнаружено, что в течение часа до начала ОКС 13,6% пациентов имели физическую нагрузку, а 14,4% испытывали гнев и злость. После многофакторного анализа показано, что для развития ИМ гнев и злость повышают шанс ОШ=2,44 (99% ДИ 2,06-2,89), а наличие физической нагрузки ОШ=2,31 (99% ДИ 1,96-2,72). Это было справедливо для всех регионов, возрастов, для мужчин и женщин [9].

Таким образом, по данным крупных многоцентровых исследований в развитии ОКС и ИМ играют исключительную роль психосоциальные факторы риска, а именно, состояние депрессии в сочетании с переживанием стресса и негативных эмоций типа злости. Роль этих психологических факторов в литературе за последние несколько лет становится всё более значительной. Наличие классических биологических (дислипидемия, артериальная гипертензия,

протромботическое состояние, ожирение) и поведенческих (курение, неправильное питание, гиподинамия, злоупотребление алкоголем) факторов уходит на второй план. С одной стороны, эти факторы predisposing, но не ведут непосредственно к ОКС, с другой, эти факторы сами являются результатом персистирующих психосоциальных условий, удерживающих человека в состоянии депрессии, дистресса и острых периодических стрессов, переживании враждебности, злости.

### Воспаление

Характеристика воспалительной коморбидности при сердечно-сосудистой патологии и депрессии предлагается Nalaris A (2017). Автор указывает на роль стресса, дисфункции автономной нервной системы, воспаления, дисфункции эндотелия при депрессии и воспалении. Депрессия определяется как “депрессивная болезнь” (depression illness, DI), чем подчеркивается системность патологических процессов. Коморбидность DI и ИБС начинается с генетических и эпигенетических факторов, включающих как темперамент, так и социальную среду с факторами образа жизни. Психический стресс (включая низкое экономическое положение, дисфункциональные отношения) подобно стрессу биологическому (включая травму, инфекцию) запускает хроническую слабо выраженную воспалительную реакцию. Это происходит через гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему, вегетативную нервную систему, а также изучаемый в последние годы кинурениновый путь. При воспалении формируется “болезненное поведение” (sickness behavior), реализуемое через влияние интерлейкинов-2, -6 на головной мозг. При DI также происходит повышение уровня этих и других цитокинов (ФНО $\alpha$ , ИФ $\gamma$ ), снижение противовоспалительных ИЛ-4, -10. Это ведёт к формированию бляшки в артерии, и к её потенциальной нестабильности. С-реактивный белок, долгое время считавшийся маркером субпорогового воспаления в бляшке, имеет более широкое значение: маркер системного субклинического воспаления. Его уровень повышен при дистрессе и депрессии. Роль С-реактивного белка позволяет считать DI формой психического ответа на риск нарушения гомеостаза при длительной стрессогенной ситуации. К этим процессам добавляется дисфункция эндотелия [10].

Усталость, утомляемость и жизненное истощение (с раздражительностью, деморализованным состоянием) описываются как “соматическая депрессия” и имеют даже более серьёзное прогностическое влияние на развитие ИМ, чем “психологическая депрессия” (сниженное настроение, ангедония, проблемы концентрации). Эти состояния связаны с повышением уровня кортиколиберина и, следовательно, кортизола. Повышается уровень цитокинов, нейтрофилов

и моноцитов, снижается — лимфоцитов; снижаются функциональные пробы иммунитета (включая активность НК-клеток). Часть иммунологических изменений объясняется также наличием ожирения, хронической вирусной инфекции (герпес, цитомегаловирус). Так называемое болезненное состояние (sickness behavior) объясняет связь депрессивных состояний с воспалением [11]. Следует также отметить кинурениновую теорию развития депрессии. Она связывает различные по времени эпизоды воспаления с развитием депрессивного состояния и обменом триптофана. Воспаление через действие цитокинов (в том числе, интерферон- $\gamma$ ) запускает в клетках центральной нервной системы разных типов ферменты индолламин-2,3-диоксигеназу и триптофан-2,3-диоксигеназу, которые ведут к синтезу кинуренина. В зависимости от типа клетки (астроциты, микроглия, олигодендроциты, нейроны) из триптофана также могут быть синтезированы токсичные хинолиновая, пиколиновая и кинуреновая кислоты, чей эффект может приводить к депрессивному состоянию [12, 13]. Кинурениновый путь при депрессии может нарушать воспроизведение из памяти эмоциональных эпизодов жизни [14]. Ghike SM (2016) выдвигает гипотезу о подлинно психосоматическом характере метаболического синдрома как био-бихевиорального ответа организма на социальные требования, необходимость зарабатывания денег [15]. На связь “психологического баланса” на рабочем месте и развития воспаления указывают Dur M, et al. (2016). Под “балансом” понимается положительная оценка человеком своей работы, включая разнообразие видов деятельности. В их исследовании была получена сильная связь между отрицательным психологическим балансом на рабочем месте и выраженностью воспаления [16]. Показаны (Courtet P, et al., 2016) особенности содержания цитокинов и других признаков воспаления у суицидентов в головном мозгу [17]. Показаны эпигенетические связи “неурядиц” (adversity) в жизни и одиночества с особенностями транскрипции провоспалительных генов. Эйдемоническое состояние, напротив, способно компенсировать такую транскрипционную особенность (Cole SW, et al., 2015) [18]. Moons WG, et al. (2015) указывают, что специфические отрицательные эмоции являются триггером воспалительных изменений [19].

Выделяются также острые психологические факторы (острый стресс, вспышки гнева). Их иммунологическое проявление состоит в повышении количества CD8+ Т-клеток и В-клеток, снижении CD4+ Т-клеток, повышении уровня цитокинов ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-2, молекул адгезии, белков острой фазы [11].

### Депрессия

В 2014г Американская ассоциация кардиологов обозначила депрессию независимым фактором риска

негативного прогноза пациентов после ОКС [20]. Выводы были сделаны по данным исчерпывающего обзора 53 исследований и 4 мета-анализов по показателям наличия депрессии и исходов после ОКС, в разных когортах людей. Несмотря на некоторую гетерогенность данных, доказательная база признана комитетом экспертов достаточной, чтобы признать депрессию независимым фактором риска неблагоприятного исхода после ОКС. Её влияние состоит в двух областях: биологической и поведенческой. Биологическое влияние опосредуется хроническим воспалением, изменением активности свёртывающей системы крови, дисбалансом автономной регуляции и другими факторами. Поведенческое влияние опосредуется тенденцией человека к “разрушающему” образу жизни: курение и другие зависимости, отсутствие физической активности, стремление к потреблению пищи богатой углеводами и жирами.

Датские авторы Joergensen TS, et al. (2016) на основании когортного исследования 87118 пациентов после ОКС выделяют два варианта развития депрессии. У 1,5% больных они выявили раннее её развитие ( $\leq 30$  дней), у 9,5% — позднее (31 день — 2 года). Среди них у 69,2% она развилась впервые, у 30,8% — повторно. С риском развития депрессии ассоциировались практически все принятые факторы (социально-экономические, демографические, психосоциальные, образа жизни, а также количество сопутствующей патологии и тяжесть ОКС). При этом, для повторного развития все эти факторы становились недостоверными. Вероятно, на повторное развитие соматические механизмы могли влиять больше, чем психосоциальные [21].

Депрессия и тревога существенно усиливаются за день до и в день после чрескожного коронарного вмешательства у больных ИБС. Затем они постепенно уменьшаются (Gu GQ, et al., 2016). Способствуют этим психологическим состояниям низкий уровень образования, низкое качество ухода за пациентом, плохое понимание последствий и рисков в отношении сердца, самого вмешательства [22].

Депрессия ассоциирована с неприверженностью лекарственной терапии после перенесённого ОКС. Crawshaw J, et al. (2016) провели систематический обзор и мета-анализ 17 исследований периода 2000–2014гг с общим числом больных 3609. Показано, что наличие депрессии удваивает шанс не быть приверженным назначениям кардиолога (ОШ = 2,00 95% ДИ 1,57–3,33), так же как тип личности D. На приверженность оказывают влияние определённые смысловые установки по отношению к препаратам. Авторы рекомендуют, помимо работы с депрессией, бороться с неадекватными и неконструктивными установками пациентов в отношении терапии [23].

Kim SW, et al. (2015) изучали эффект статинов при добавлении их к эсциталопраму в терапии депрессии

после ОКС в течение года. Оценка проводилась по шкалам Гамильтона и Бека, участвовало 300 пациентов в группе терапии и 146 в группе контроля (не получавших эсциталопрам). Показано существенное синергическое действие антидепрессанта и липофильных статинов, а также показано влияние статинов и без дополнения антидепрессантом. Авторы делают вывод о потенциальных возможностях статинов в терапии депрессии у больных после ОКС [24].

В соматических исследованиях депрессии как системного заболевания и фактора риска сердечно-сосудистой патологии следует обратить внимание на следующее. Waller C, et al. (2016) в исследовании 91 пациента с ИБС и депрессией обнаружили изменение паттерна секреции (снижение) кортизола, которое было индуцировано депрессией. Они отмечают, что такое состояние может способствовать прогрессированию атеросклероза и его осложнению [25]. Poole L, et al. (2016) показали, что у больных после операции аорто-коронарного шунтирования более резкое снижение дневного уровня кортизола на 60-й день после операции является предиктором депрессивного состояния спустя год после операции. Исходный уровень кортизола такой связи не показал [26].

Sunbul EA, et al. (2016) обнаружили, что соотношение количества нейтрофилов и лимфоцитов крови может быть маркером выраженной депрессии. В исследовании 256 лиц с депрессией отношение выше 1,57 являлось достоверным маркером тяжести по шкале Гамильтона (с чувствительностью и специфичностью 61%). При этом, имелась слабая достоверная положительная корреляция наличия сердечно-сосудистых факторов риска с тяжестью депрессии и отношением уровней нейтрофилов и лимфоцитов [27].

Lu XF, et al. (2017) указывают на возможный механизм связи инфаркта миокарда и депрессии в сочетании с желудочно-кишечными расстройствами через триптофан-5-гидрокситриптаминный путь (это созвучно кинурениновой теории развития депрессии). В эксперименте было обнаружено снижение в гиппокампе 5-гидрокситриптамина, повышенная экспрессия индоламин-2,3-диоксигеназы, а также повышение уровня 5-гидроксииндолацетата в тонкой кишке. Авторы отмечают, что этот механизм может быть компонентом связей кишечника и ЦНС, интенсивно изучаемых в настоящее время [28].

Провоспалительное состояние у больных депрессией может поддерживаться ожирением. Shelton RC, et al. (2015) показали у больных большим депрессивным расстройством, что уровень ИЛ-6 и ИЛ-2 у них существенно повышен в сравнении с контролем без депрессии. При этом, уровень ИЛ-6 был высоким в случае наличия ожирения, тогда как ИЛ-2 был повышен и при нормальной массе тела и наличии депрессии [29]. Социальная изоляция оказывает

такое же выраженное влияние на уровень фибриногена, маркера воспаления, как курение, влияние большее, чем других факторов сердечно-сосудистого риска (Kim DA, et al., 2016) [30].

Связь ИЛ-1 $\beta$  и депрессии после ИМ может иметь генетическую предрасположенность. Kang HJ, et al. (2017) показали в исследовании 969 пациентов после ИМ и с наличием депрессии, что аллель 511С/Т был фактором, способствующим наличию депрессии в острой фазе ОКС [31]. На красноречивую связь воспаления и депрессии указывают Menard C, et al. (2017). При биполярном расстройстве повышен уровень воспалительных цитокинов; высока также коморбидность этого состояния с нейродегенеративными, аутоиммунными, метаболическими заболеваниями, включая сердечно-сосудистые, ожирение, диабет. Это позволяет предполагать возможность противовоспалительной терапии в области депрессивных расстройств при их коморбидности [32].

Согласно обзору Halaris A (2017), кроме недавно сформулированной кинурениновой теории депрессии, играют роль серотонинергические и глутаматергические процессы. Так, цитокины (ИЛ-1R) активируют транспортёр серотонина SERT; активация иммунитета инъекцией липополисахаридов ведёт к повышению клиренса 5-гидрокситриптамина и его меньшей постсинаптической доступности; уровень ИЛ-10 связан с работой SERT при эутимии биполярного расстройства. Во время когнитивно-бихевиоральной терапии Amsterdam et al. (2013) показали повышение связи меченного <sup>123</sup>I маркера с SERT, что свидетельствовало о большей доступности транспортера в мозгу [33]. Показана связь глутамата с уровнем

ИЛ-6 у суицидентов. Цитокины повышают высвобождение глутамата астроцитами и снижают экспрессию транспортёров этого медиатора. Этот путь связан с кинурениновым. Введение ИФ $\alpha$  вело к повышению уровня глутамата в базальных ганглиях и передней поясной коре, что было связано с депрессивной симптоматикой, включая ангедонию и усталость [10].

### Заключение

Обзор современных данных, связывающих соматическую патологию с психологическим состоянием, имеющим реализацию в социальном поведении человека, свидетельствует о роли двусторонних взаимосвязей соматического и психического. Более того, постепенно становятся всё более ясными механизмы клинических признаков и синдромов у пациентов, страдающих ИБС и другими сердечно-сосудистыми заболеваниями. Основной вывод, который можно сделать, состоит в необходимости дифференцированного подхода к каждому пациенту [34]. Не всегда больной, который не в состоянии следовать предписаниям кардиолога, “подвластен” сам себе. И хотя говорить о психической патологии преждевременно, его соматическое состояние на фоне соматического заболевания может вызывать особенности поведения. Равно и пациент, имеющий сложности в социальной адаптации, низкий уровень образования, экономический статус и подобные факторы, оказывается соматически уязвим посредством нисходящих нейрогуморальных связей. Всё это ставит вопрос психосоциальных аспектов работы на передний план клинической медицины, последние десятилетия упорно считающей себя лишь биомедициной.

### Литература

- Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*, 2016; 37 (29): 2315-81. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw106.
- Pogosova N, Saner H, Pedersen SS, et al. Psychosocial aspects in cardiac rehabilitation: From theory to practice. A position paper from the Cardiac Rehabilitation Section of the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation of the European Society of Cardiology. *European Journal of Preventive Cardiology*, 2015; 22 (10): 1290-306. DOI: 10.1177/2047487314543075.
- Taratukhin EO. Biopsychosocial approach — a modern demand for interdisciplinarity. *Russ J Cardiol*, 2015; 125 (9): 80-3. (In Russ.) Таратухин Е. О. Биопсихосоциальный подход — новое требование междисциплинарности. *Российский кардиологический журнал*, 2015; 125 (9): 80-3. DOI: 10.15829/1560-4071-2015-9-80-83.
- Taratukhin EO. Patient's personality: an interdisciplinary approach to cardiovascular pathology. *Russ J Cardiol*, 2014; (9): 22-5. (In Russ.) Таратухин Е. О. Личность больного: междисциплинарный подход в работе с кардиологической патологией. *Российский кардиологический журнал*, 2014; (9): 22-5. DOI: 10.15829/1560-4071-2014-9-22-25.
- Arbab-Zadeh A, Nakano M, Virmani R, et al. Acute coronary events. *Circulation*, 2012; 125 (9): 1147-56. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.047431.
- Alcantara C, Muntner P, Edmondson D, et al. Perfect Storm Concurrent Stress and Depressive Symptoms Increase Risk of Myocardial Infarction or Death. *Circulation-Cardiovascular Quality and Outcomes*, 2015; 8 (2): 146-50. DOI: 10.1161/circoutcomes.114.001180.
- Sumner JA, Khodneva Y, Muntner P, et al. Effects of Concurrent Depressive Symptoms and Perceived Stress on Cardiovascular Risk in Low- and High-Income Participants: Findings From the Reasons for Geographical and Racial Differences in Stroke (REGARDS) Study. *J Am Heart Assoc*, 2016; 5 (10): e-pub. DOI: 10.1161/jaha.116.003930.
- Rosengren A, Hawken S, Ounpuu S, et al. Association of psychosocial risk factors with risk of acute myocardial infarction in 11119 cases and 13648 controls from 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*, 2004; (364): 953-62. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)17019-0.
- Smyth A, O'Donnell M, Lamelas P, et al. Physical Activity and Anger or Emotional Upset as Triggers of Acute Myocardial Infarction: The INTERHEART Study. *Circulation*, 2016; 134 (15): 1059-67. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.023142.
- Halaris A. Inflammation-Associated Co-morbidity Between Depression and Cardiovascular Disease. *Current topics in behavioral neurosciences*, 2017; 3145-70. DOI: 10.1007/7854\_2016\_28.
- Kop WJ, Mommersteeg PMC. Psychoneuroimmunological Processes in Coronary Artery Disease and Heart Failure. In: Kusnecov AW, AH, editor. *The Wiley-Blackwell Handbook of Psychoneuroimmunology*. UK: Wiley-Blackwell; 2014. p. 532.
- Cusker RHM, Kavelaars A, Heijnen CJ, et al. Depression, Inflammation and Tryptophan metabolism. In: Kusnecov AW, AH, editor. *Psychoneuroimmunology*. USA: Wiley&Sons; 2014. p. 448-86.
- Strasser B, Becker K, Fuchs D, et al. Kynurenine pathway metabolism and immune activation: Peripheral measurements in psychiatric and co-morbid conditions. *Neuropharmacology*, 2017; 112286-96. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2016.02.030.
- Young KD, Drevets WC, Dantzer R, et al. Kynurenine pathway metabolites are associated with hippocampal activity during autobiographical memory recall in patients with depression. *Brain Behavior and Immunity*, 2016; 56335-42. DOI: 10.1016/j.bbi.2016.04.007.
- Ghike SM. Metabolic syndrome — A truly psychosomatic disorder? A global hypothesis. *Medical Hypotheses*, 2016; 9746-53. DOI: 10.1016/j.mehy.2016.10.015.
- Dur M, Steiner G, Stoffer MA, et al. Initial evidence for the link between activities and health: Associations between a balance of activities, functioning and serum levels of

- cytokines and C-reactive protein. *Psychoneuroendocrinology*, 2016; 65:138-48. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2015.12.015.
17. Courtet P, Giner L, Seneque M, et al. Neuroinflammation in suicide: Toward a comprehensive model. *World Journal of Biological Psychiatry*, 2016; 17 (8): 564-86. DOI: 10.3109/15622975.2015.1054879.
  18. Cole SW, Levine ME, Arevalo JMG, et al. Loneliness, eudaimonia, and the human conserved transcriptional response to adversity. *Psychoneuroendocrinology*, 2015; 62:11-7. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2015.07.001.
  19. Moons WG, Shields GS. Anxiety, Not Anger, Induces Inflammatory Activity: An Avoidance/ Approach Model of Immune System Activation. *Emotion*, 2015; 15 (4): 463-76. DOI: 10.1037/emo0000055.
  20. Lichtman JH, Froelicher ES, Blumenthal JA, et al. Depression as a Risk Factor for Poor Prognosis Among Patients With Acute Coronary Syndrome: Systematic Review and Recommendations A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*, 2014; 129 (12): 1350-69. DOI: 10.1161/cir.0000000000000019.
  21. Joergensen TS, Maartensson S, Ibfelt EH, et al. Depression following acute coronary syndrome: a Danish nationwide study of potential risk factors. *Social psychiatry and psychiatric epidemiology*, 2016; 51 (11): 1509-23. DOI: 10.1007/s00127-016-1275-7.
  22. Gu GQ, Zhou YQ, Zhang Y, et al. Increased prevalence of anxiety and depression symptoms in patients with coronary artery disease before and after percutaneous coronary intervention treatment. *Bmc Psychiatry*, 2016; 16e-pub. DOI: 10.1186/s12888-016-0972-9.
  23. Crawshaw J, Auyeung V, Norton S, et al. Identifying psychosocial predictors of medication non-adherence following acute coronary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *J Psychosom Res*, 2016; 90:10-32. DOI: 10.1016/j.jpsychores.2016.09.003.
  24. Kim SW, Bae KY, Kim JM, et al. The use of statins for the treatment of depression in patients with acute coronary syndrome. *Translational Psychiatry*, 2015; 5. DOI: 10.1038/tp.2015.116.
  25. Waller C, Bauersachs J, Hoppmann U, et al. Blunted Cortisol Stress Response and Depression-Induced Hypocortisolism Is Related to Inflammation in Patients With CAD. *Journal of the American College of Cardiology*, 2016; 67 (9): 1124-6. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.12.031.
  26. Poole L, Kidd T, Ronaldson A, et al. Depression 12-months after coronary artery bypass graft is predicted by cortisol slope over the day. *Psychoneuroendocrinology*, 2016; 71:155-8. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2016.05.025.
  27. Sunbul EA, Sunbul M, Yanartas O, et al. Increased Neutrophil/Lymphocyte Ratio in Patients with Depression is Correlated with the Severity of Depression and Cardiovascular Risk Factors. *Psychiatry Investigation*, 2016; 13 (1): 121-6. DOI: 10.4306/pi.2016.13.1.121.
  28. Lu XF, Wang YF, Liu CY, et al. Depressive disorder and gastrointestinal dysfunction after myocardial infarct are associated with abnormal tryptophan-5-hydroxytryptamine metabolism in rats. *Plos One*, 2017; 12 (2). DOI: 10.1371/journal.pone.0172339.
  29. Shelton RC, Falola M, Li L, et al. The pro-inflammatory profile of depressed patients is (partly) related to obesity. *Journal of Psychiatric Research*, 2015; 70:91-7. DOI: 10.1016/j.pschires.2015.09.001.
  30. Kim DA, Benjamin EJ, Fowler JH, et al. Social connectedness is associated with fibrinogen level in a human social network. *Proceedings of the Royal Society B-Biological Sciences*, 2016; 283 (1837). DOI: 10.1098/rspb.2016.0958.
  31. Kang HJ, Bae KY, Kim SW, et al. Relationship between interleukin-1 beta and depressive disorder after acute coronary syndrome. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 2017; 72:55-9. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2016.09.001.
  32. Menard C, Pfau ML, Hodes GE, et al. Immune and Neuroendocrine Mechanisms of Stress Vulnerability and Resilience. *Neuropsychopharmacology*, 2017; 42 (1): 62-80. DOI: 10.1038/npp.2016.90.
  33. Amsterdam JD, Newberg AB, Newman CF, et al. Change over time in brain serotonin transporter binding in major depression: effects of therapy measured with [(123) I]-ADAM SPECT. *J Neuroimaging*, 2013; 23 (4): 469-76. DOI: 10.1111/jon.12035.
  34. Taratukhin EO, Kudinova MA, Shaydyuk OYu, et al. Person-centered interview as a tool for clinical work in myocardial infarction setting. *Cardiovascular Therapy and Prevention*, 2017; 16 (1): 34-9. (In Russ.) Таратухин Е.О., Кудинова М.А., Шайдюк О.Ю. и др. Человекоцентрированное интервью как инструмент клинической работы с больными инфарктом миокарда. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*, 2017; 16 (1): 34-39. DOI: 10.15829/1728-8800-2017-1-34-39.

## ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ЭХОКАРДИОГРАФИИ ПОСЛЕ ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА. ЧАСТЬ 2

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, представляет 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 2018, 1 (153): 89–100**  
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-1-89-100>

**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, Россия.

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 2.

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, dissynchrony 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

### Информация о предыдущей публикации:

Крикунов П. В., Васюк Ю. А., Крикунова О. В.

Прогностическая значимость эхокардиографии после острого инфаркта миокарда. Часть 1

Российский кардиологический журнал 2017, 12 (152): 120–128

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-12-120-128>

on the volumes, functioning and sphericity of the left ventricle, which are significant parameters of long term prognosis.

**Russ J Cardiol 2018, 1 (153): 89–100**

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-1-89-100>

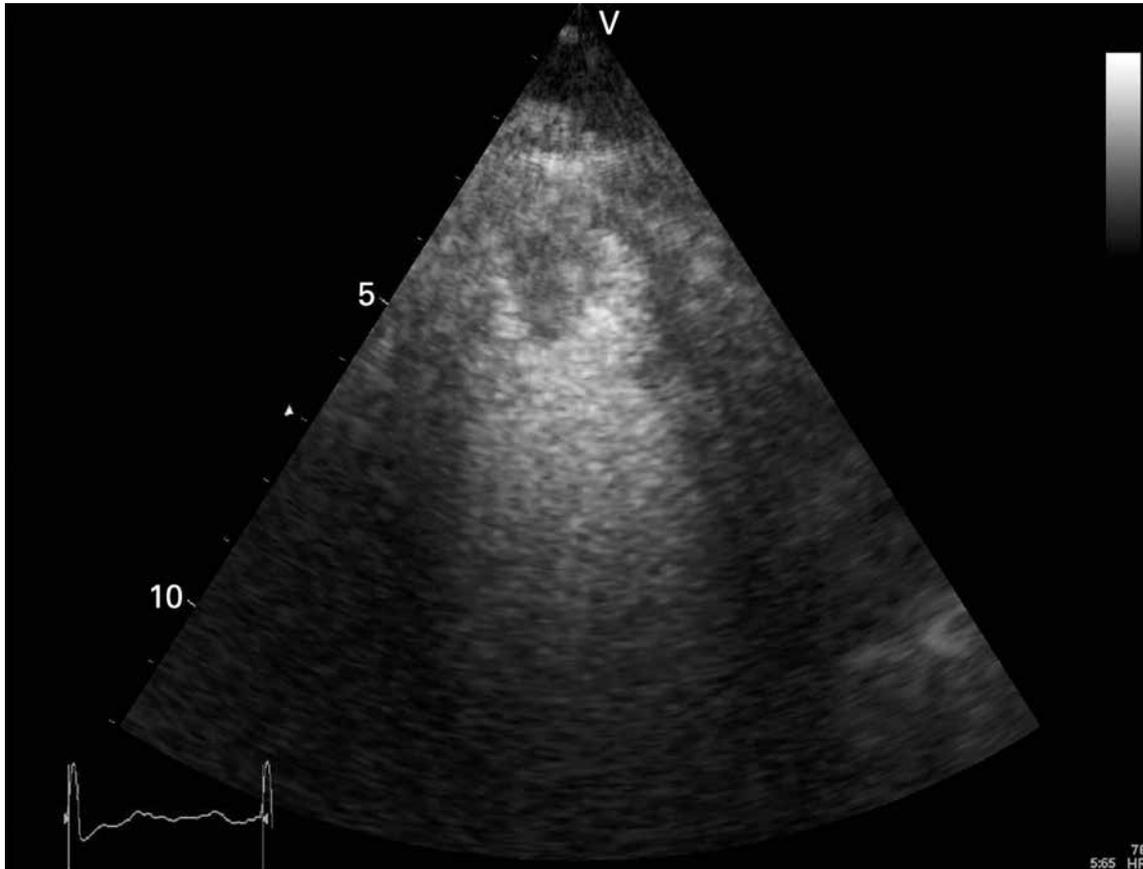
**Key words:** echocardiography, mitral regurgitation, myocardial infarction, prognosis, diastolic dysfunction, systolic function of the left ventricle.

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

### Контрастная эхокардиография при ОИМ

Первоначально клиническое использование контрастной ЭхоКГ ограничивалось выявлением внутрисердечных сбросов. В настоящее время перечень показаний для использования внутри венных контрастных веществ в сочетании с ЭхоКГ значительно расширился; показана прогностическая значимость этого метода при ОИМ. У этих пациентов контраст-

ная ЭхоКГ может использоваться для более точного определения границы эндокарда, что позволяет более адекватно оценивать глобальную и локальную систолическую функцию ЛЖ, а также выявлять тромбы в ЛЖ (рис. 10). Кроме того, контрастная ЭхоКГ миокарда позволяет оценивать его перфузию и целостность микрососудистого кровоснабжения, обеспечивает ценной информацией о жизнеспособности мио-

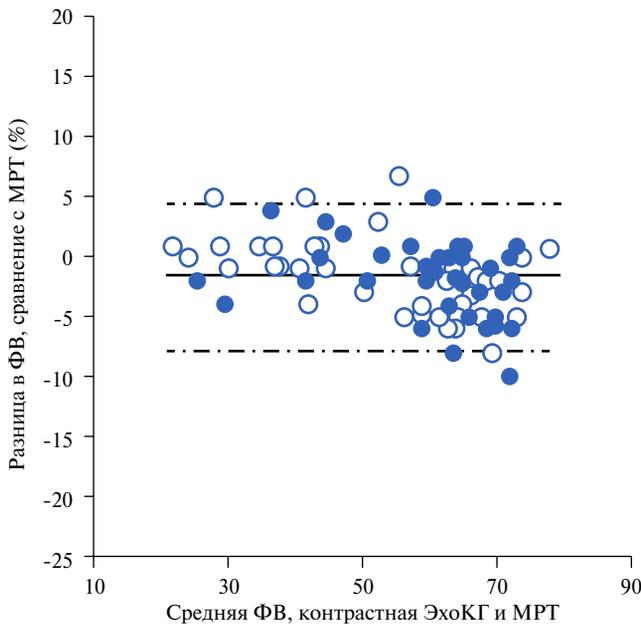


**Рис. 10.** Пример использования контрастной ЭхоКГ для улучшения визуализации тромба после ОИМ. Данный пациент недавно перенёс передний ИМ с вовлечением верхушки ЛЖ. ЭхоКГ изображения (двухкамерная позиция) имеют низкое качество в связи с неоптимальным акустическим окном; было предположено наличие тромба ЛЖ. При применении внутривенного контраста наличие тромба было подтверждено. Адаптировано из [9].

карда, являющейся важным маркером прогноза при остром ИМ [9].

В связи с новыми данными о безопасности подобных процедур было уделено большее внимание взаимодействию ультразвука и биологических тканей [50, 51]. Недавно Федеральное управление по контролю за пищевой продукцией и лекарственными веществами (Food and Drug Administration, FDA, США) заявило, что эхокардиографические контрасты не должны назначаться пациентам с нестабильным течением ИБС, принимая во внимание смертельные случаи, выявленные у таких пациентов в постмаркетинговом наблюдении. Однако позднее FDA отозвало данное предостережение [52]. По-видимому, эффективность применения контрастной ЭхоКГ при ИМ с подъёмом сегмента ST (ИМпST) заключается в том, что польза, безусловно, значительно превышает потенциальный риск, по сравнению с другими конкурирующими методиками. Действительно, крупные исследования III фазы, включающие более 1700 пациентов, проводившиеся для одобрения продукта, не выявили никаких проблем, связанных с безопасностью [53, 54]. Кроме того, в крупных исследо-

ваниях, включавших пациентов с ИМпST, также не было выявлено побочных эффектов при выполнении эхоконтрастирования. Kusnetzky LL, et al. [55] ретроспективно проанализировали истории болезни 18671 пациентов, которым в стационаре по клиническим показаниям была проведена ЭхоКГ. Из 12481 пациентов, которым была проведена ЭхоКГ без использования внутривенного контраста, 46 умерли в течение 24 часов (0,37%). Из 6190 пациентов, которым проводилось внутривенное эхоконтрастирование, 26 умерли в течение 24 часов (0,42%,  $p=0,60$ ), однако в течение 1 часа после проведения ЭхоКГ ни один из пациентов не умер. Nucifora G, et al. [56] провели исследование по безопасности контрастной ЭхоКГ у 115 пациентов с ОИМ с подъёмом сегмента ST. Все пациенты находились в отделении кардиореанимации; по клиническим показаниям (для оценки размера, формы и функции ЛЖ, а также для исключения тромба) через 24 часа после развития ОИМ им проводилась контрастная ЭхоКГ. Назначение внутривенного контраста не привело к какому-либо изменению показателей жизненно важных функций; также не было выявлено изменений при физикаль-



**Рис. 11.** Диаграмма Бланда-Альтмана по оценке ФВЛЖ, демонстрирующая среднюю разницу (сплошная линия) и пределы (пунктирные линии) между контрастной ЭхоКГ и МРТ. Пределы согласия при применении внутривенного контрастного вещества значительно уменьшались. Чёрные кружки отражают плохое исходное качество изображения (n=36), а белые — хорошее исходное качество изображения (n=51). Адаптировано из [57].

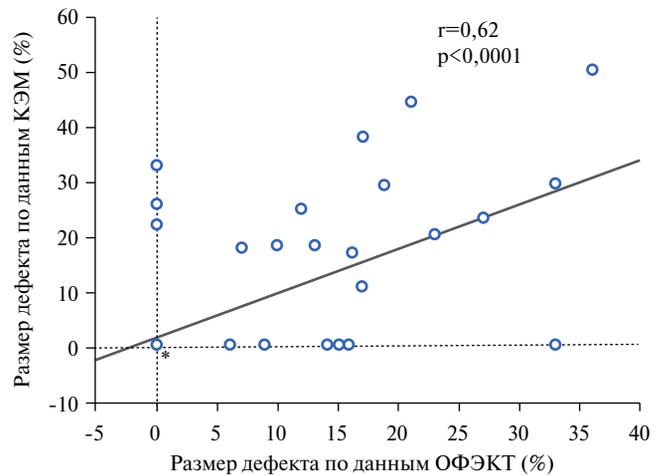
**Сокращения:** ФВЛЖ — фракция выброса левого желудочка, МРТ — магнитно-резонансная томография.

ном обследовании и на ЭКГ. Не было отмечено ни одного серьёзного нежелательного явления, у 4% пациентов были выявлены незначительные побочные эффекты (гиперчувствительность в месте инъекции и преходящая боль в спине).

**Определение границ эндокарда**

Использование контрастной ЭхоКГ повышает точность определения границы эндокарда, тем самым уменьшая вариабельность оценки объёмов и ФВЛЖ, а также улучшает интерпретацию нарушений локальной сократимости [57-61]. Malm S, et al. [57] оценивали точность и воспроизводимость контрастной ЭхоКГ в сравнении с тканевой гармоникой при измерении объёмов и ФВЛЖ у 110 пациентов; МРТ использовалась как независимая методика “золотого стандарта”. Было отмечено занижение этих параметров при проведении ЭхоКГ, которое было менее выраженным при применении контраста. Различия между ЭхоКГ и МРТ в оценке объёмов и ФВЛЖ значительно уменьшались при использовании контрастной ЭхоКГ (рис. 11).

Reilly JP, et al. [61] исследовали роль контрастной ЭхоКГ в оценке движения стенок ЛЖ у 70 пациентов в отделении реанимации, имевших низкое качество эхокардиографического окна. Оценка движения стенок ЛЖ (по 16-ти сегментной модели) была проведена с использованием стандартной ЭхоКГ, ЭхоКГ с использованием тканевой гармоники, а также при



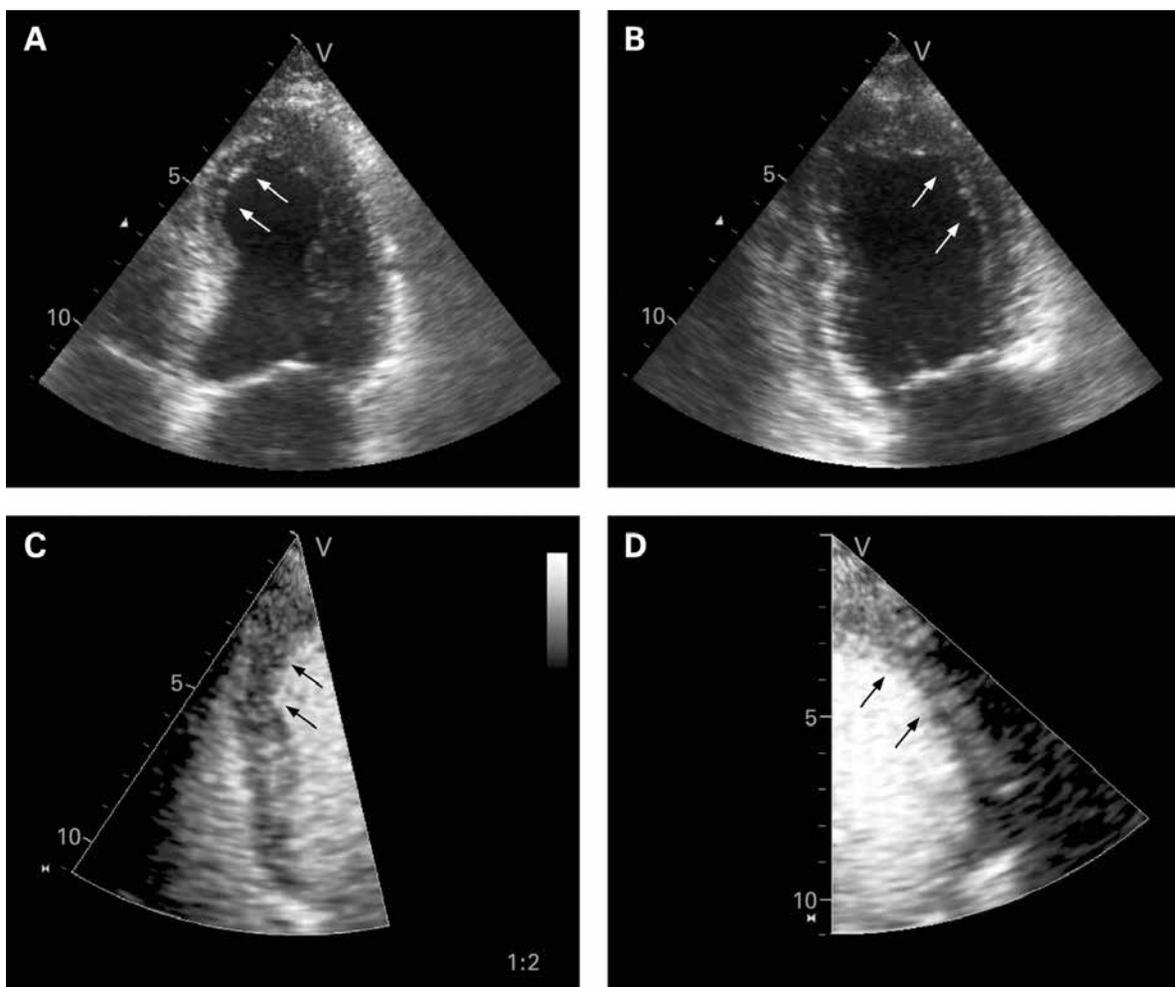
**Рис. 12.** Взаимосвязь между размерами дефектов перфузии по данным контрастной эхокардиографии и ОФЭКТ с технецием-99m. Выявлена тесная корреляция между обеими методиками в оценке размера дефектов (r=0,62, p<0,0001). Адаптировано из [64].

**Сокращения:** КЭМ — контрастная эхокардиография миокарда, ОФЭКТ — однофотонная эмиссионная компьютерная томография.

внутривенном введении контрастного вещества. Неинтерпретируемое движение стенки выявлено в 5,4 сегментах на одного пациента при проведении стандартной ЭхоКГ, 4,4 — при использовании тканевой гармоники (p=0,2) и 1,1 при применении контрастной ЭхоКГ (p<0,0001). В среднем можно было проанализировать 7,8 сегментов при проведении стандартной ЭхоКГ, 9,2 — при использовании тканевой гармоники (p=0,1) и 13,7 при применении контрастной ЭхоКГ (p<0,0001). Таким образом, контрастная ЭхоКГ имеет важное значение для оценки функции и движения стенок ЛЖ, в особенности у пациентов с низким качеством эхокардиографического окна.

**Оценка перфузии (жизнеспособности) миокарда при ИМ**

Помимо более точной оценки границ эндокарда и выявления тромбов в ЛЖ, контрастная ЭхоКГ миокарда позволяет неинвазивно оценивать перфузию миокарда и целостность микрососудистого кровоснабжения (жизнеспособность). Первоначальные исследования на животных показали наличие возможности оценки дефектов перфузии с помощью контрастной ЭхоКГ [62-65]. Cheirif J, et al. [62] исследовали 15 собак с временной окклюзией коронарной артерии и у 14-ти из них выявили дефекты перфузии, применяя контрастную ЭхоКГ. Было показано хорошее соответствие между контрастной ЭхоКГ и радионуклидной визуализацией таллием-201 в определении наличия и размера дефектов перфузии (r=0,58, p<0,03). Кроме того, распространённость дефектов перфузии при проведении контрастной ЭхоКГ коррелировала с данными посмертной гистологии.



**Рис. 13 (A, B, C, D).** Пациент с острым передним ИМ. При проведении стандартной двухмерной эхокардиографии верхушечная часть межжелудочковой перегородки (A), а также средний и верхушечный сегменты передней стенки (B) акинетичны. Контрастная ЭхоКГ миокарда показала наличие нормальной перфузии как межжелудочковой перегородки (C), так и передней стенки (D). Через 6 мес. динамического наблюдения наблюдалось восстановление функции этих акинетичных сегментов. Адаптировано из [50].

Авторы сделали заключение, что контрастная ЭхоКГ миокарда может использоваться для визуализации и расчёта количества миокарда, подвергаемого риску при коронарной окклюзии.

Kaul S, et al. [66] исследовали 30 пациентов с установленным диагнозом или подозрением на наличие ИБС, которым была проведена контрастная ЭхоКГ, а также однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) с технецием-99m. Согласие между двумя методиками составило 92% при сегментарной оценке, 90% — при оценке по сосудистой территории и 86% — при оценке по пациентам. Meza MF, et al. [64] провели прямое сравнительное исследование контрастной ЭхоКГ и ОФЭКТ с технецием-99m у 41 пациента, направленного на коронарографию. Общее совпадение результатов оценки дефектов перфузии составило 78%, также наблюдалась тесная корреляция между обеими методиками в оценке размера дефектов ( $r=0,62$ ,  $p<0,0001$ ; рис. 12).

### Прогноз восстановления сократительной функции после ОИМ

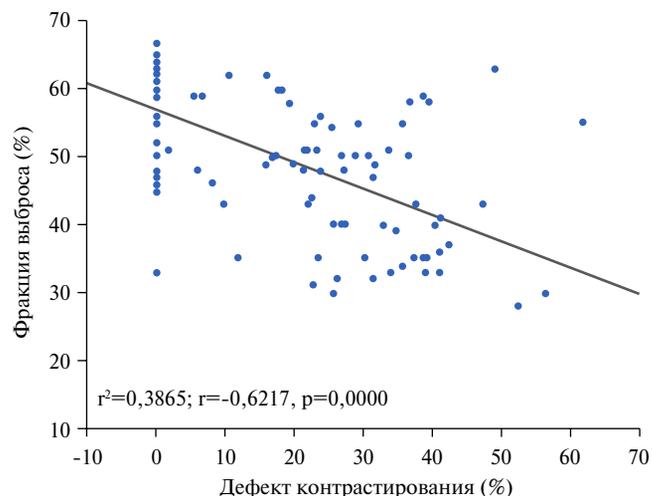
Показано, что обширность и тяжесть дефектов перфузии после острого ИМ обратно коррелируют с вероятностью восстановления сократительной функции при динамическом наблюдении [50, 67-69]. По-видимому, у пациентов с обширными дефектами перфузии (что говорит о наличии нежизнеспособной ткани) имеется низкая вероятность восстановления сократимости после острого ИМ, в то время как в области с нарушенной сократительной функцией с сохранённой перфузией (что говорит о наличии жизнеспособного миокарда) в процессе динамического наблюдения сократимость миокарда часто восстанавливается (рис. 13) [50, 67]. Main ML, et al. [68] обследовали 34 пациента с недавним ОИМ. Через два дня после ИМ пациентам проводилась двухмерная ЭхоКГ в покое для оценки локальной сократимости, после чего выполнялась контрастная ЭхоКГ для

оценки перфузии; через 2 мес. оценивалось восстановление функции. Девяносто процентов сегментов с нарушенной сократительной функцией и сохраненной перфузией улучшили свою сократимость в процессе динамического наблюдения.

Кроме того, Janardhanan R, et al. [70] показали, что контрастная ЭхоКГ миокарда может помочь прогнозировать восстановление функции после реперфузионной терапии при ОИМ. Пятидесяти пациентам через 7-10 дней после острого ИМ была проведена контрастная ЭхоКГ миокарда. Исходно оценивали перфузию миокарда, утолщение стенок и индекс движения стенок (утолщение всех сегментов в баллах, поделенное на количество анализируемых сегментов, показатель глобальной систолической функции ЛЖ). Утолщение стенок и индекс движения стенок были повторно оценены через 3 мес. динамического наблюдения. Улучшение функции наблюдалось у 84% пациентов с сохраненной перфузией, в то время как 93% сегментов с дефектом перфузии не восстановили свою функцию ( $p < 0,05$ ). Кроме того, количество сегментов ЛЖ с сохраненной перфузией коррелировало с глобальной функцией ЛЖ через 3 мес. ( $r = -0,91$ ,  $p < 0,001$ ). Многофакторный анализ показал, что параметры, полученные с помощью контрастной ЭхоКГ, имели независимый вклад в прогнозирование восстановления сократимости миокарда.

Ito H, et al. [71] обследовали 39 пациентов с острым передним ИМ, которым проводилась первичная ЧТКА. Контрастная ЭхоКГ миокарда выполнялась немедленно после успешной ЧТКА. ФВЛЖ измерялась через 1 день и 1 мес. после ЧТКА. Контрастная ЭхоКГ миокарда выявила сохраненную перфузию инфаркт-зависимых сегментов ЛЖ у 30 (77%) пациентов. Однако, у оставшихся девяти пациентов (23%) наблюдалось нарушение перфузии в зоне инфаркта. Исходная ФВЛЖ была выше у пациентов с сохраненной перфузией, при динамическом наблюдении она выросла существенно значительнее у пациентов с сохраненной перфузией (от (среднее  $\pm$  SD)  $42,3 \pm 11,0\%$  исходно до  $56,4 \pm 13,4\%$  к концу наблюдения,  $p < 0,001$ ), чем у пациентов со сниженной/отсутствующей перфузией (от  $34,7 \pm 8,9\%$  исходно до  $42,7 \pm 8,9\%$  к концу наблюдения, недостоверно). Контрастная ЭхоКГ миокарда показала, что оценка обширности дефектов перфузии после успешной ЧТКА помогает прогнозировать восстановление глобальной функции у пациентов с ОИМ. Сводный анализ 23-х ранее опубликованных исследований (более 1100 пациентов) показал высокую чувствительность (около 85%), однако более низкую специфичность (около 74%) контрастной ЭхоКГ миокарда в прогнозировании восстановления локальной и/или глобальной функции после ОИМ [50, 67].

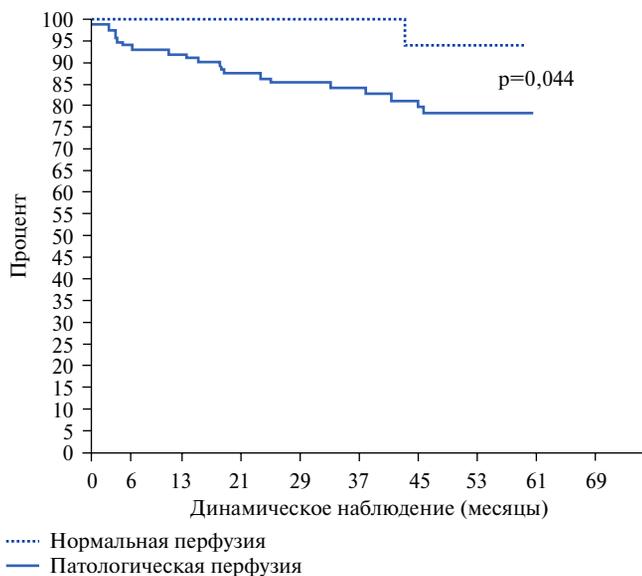
Обширность и тяжесть дефектов перфузии миокарда (нежизнеспособный миокард) после ОИМ



**Рис. 14.** Корреляция между обширностью дефектов перфузии и ФВЛЖ в конце динамического наблюдения. По оси X указана обширность дефектов перфузии (выражаемая в виде длины дефекта контрастирования (ДК)), оцененная с помощью контрастной эхокардиографии миокарда, проведенной на 1-й день после реперфузии. По оси Y указана ФВЛЖ в конце периода динамического наблюдения. Наблюдалась тесная взаимосвязь между данными параметрами. Адаптировано из [75].

**Сокращение:** ФВЛЖ — фракция выброса левого желудочка.

также связаны с развитием дилатации (ремоделирования) ЛЖ [72-76]. В исследовании “Контрастная визуализация при ОИМ” (Acute Myocardial Infarction Contrast Imaging, AMICI) Galiuto L, et al. [75] обследовали 110 пациентов с первичным ИМпST после успешной реперфузии. После проведения первичной ЧТКА оценивались КФК, динамика нормализации сегмента ST, кровотоков по шкале TIMI, а также степень помутнения миокарда (по данным ангиографии). Дефекты перфузии (нежизнеспособная ткань) оценивались с помощью контрастной ЭхоКГ миокарда на 1-й день после реперфузии. Через 6 мес. динамического наблюдения определялись индекс движения стенки, степень нарушения локальной сократимости, КДО и ФВЛЖ. После данного шестимесячного периода у 27 (25%) пациентов развилось ремоделирование ЛЖ. При проведении многофакторного анализа только наличие  $< 3$  баллов по шкале TIMI, а также обширность дефектов перфузии при выполнении контрастной ЭхоКГ были независимо связаны с развитием ремоделирования ЛЖ (рис. 14). Main ML, et al. [77] обследовали 50 пациентов с острым передним ИМ и локальным акинезом. Через 2 дня после ИМ всем пациентам была проведена контрастная ЭхоКГ. Через 6 мес. динамического наблюдения у 19 пациентов (38%) развилось ремоделирование ЛЖ (определявшееся как увеличение индексированного КДО  $> 15\%$ ). Предикторами развития ремоделирования ЛЖ явились степень трансмуральности инфаркта, а также количество патологически перфузируемых сегментов; у всех пациентов, имев-



**Рис. 15.** Кривая Каплана-Мейера, отражающая бессобытийную выживаемость для комбинированной конечной точки (смертность и первичное возникновение сердечной недостаточности) у пациентов с нормальной перфузией (пунктирная линия) и патологической перфузией (сплошная линия) при проведении контрастной ЭхоКГ. У пациентов с патологической перфузией в процессе динамического наблюдения после ОИМ имелась более низкая выживаемость по сравнению с пациентами с нормальной перфузией. Адаптировано из [79].

ших >5 сегментов ЛЖ со сниженной перфузией, наблюдалось развитие ремоделирования ЛЖ.

**Прогностическое значение контрастной ЭхоКГ после ОИМ**

Прогностическое значение контрастной ЭхоКГ после ОИМ изучалось в многочисленных исследованиях. Снижение перфузии миокарда (рубцовая ткань, а также феномен “no-reflow” после ОИМ) связано с неблагоприятным прогнозом [9, 78-81].

Khumgi TM, et al. [79] показали, что у пациентов с первичным передним ИМ имеется высокий риск смерти в течение долгосрочного периода динамического наблюдения при наличии патологической перфузии (рис. 15). Авторы провели контрастную ЭхоКГ у 167 пациентов с острым передним ИМ через 2 дня после поступления, а в конце периода динамического наблюдения, составившего в среднем 39 мес., рассчитали индекс нарушения перфузии. Индекс нарушения перфузии явился мощным предиктором смертности (отношение рисков 3,2 при увеличении индекса нарушения перфузии на 1,0,  $p=0,04$ ) и значительно превосходил по ценности клинические и ангиографические показатели.

В дальнейшем, прогностическое значение контрастной ЭхоКГ миокарда было изучено Dwivedi G, et al. [80], обследовавшими 95 стабильных пациента, с проведением контрастной ЭхоКГ через  $7\pm 2$  дня после ОИМ. За время динамического наблюдения,

составившего  $46\pm 16$  мес., случилось 15 (16%) событий (восемь сердечно-сосудистых смертей и семь нефатальных ОИМ). Среди клинических, биохимических, электрокардиографических, ЭхоКГ и коронарографических маркеров прогноза, результаты контрастной ЭхоКГ обладали независимой предсказательной ценностью в отношении сердечно-сосудистой смерти ( $p=0,01$ ), а также сердечно-сосудистой смерти или ОИМ ( $p=0,002$ ). Sakuma T, et al. [81] обследовали 50 пациентов с первичным ИМ и проведенным тромболлизисом, также выполняя контрастную ЭхоКГ на 2 день после инфаркта. Наличие сниженной перфузии при проведении контрастной ЭхоКГ имело прогностическую ценность в отношении больших сердечно-сосудистых событий (смерть, нефатальный ИМ или госпитализация по поводу сердечной недостаточности) в течение периода динамического наблюдения, составившего в среднем 22 мес. (частота событий равнялась 28% у пациентов со сниженной перфузией против 4% с сохраненной перфузией,  $p<0,05$ ).

**Возможности других ЭхоКГ-методик в оценке прогноза при ОИМ**

**Стресс-ЭхоКГ**

У пациентов с ОИМ для выявления ишемизированного и жизнеспособного миокарда может применяться стресс-ЭхоКГ (с физической или фармакологической нагрузкой). Ухудшение движения стенки во время инфузии высоких доз добутамина связано с наличием ишемии, в то время как улучшение движения стенки во время инфузии низких доз добутамина (сократительный резерв) свидетельствует о наличии жизнеспособного (оглушенного) миокарда. Ранее было опубликовано несколько обширных обзоров, посвященных прогностическому значению стресс-ЭхоКГ [9, 82, 83].

Picano E, et al. [84] изучали значимость стресс-ЭхоКГ с дипиридамолом в прогнозировании повторных инфарктов на 1080 пациентах, обследованных вскоре (через  $10\pm 5$  дней) после неосложненного ОИМ. Пациентов наблюдали  $14\pm 10$  мес. Результаты стресс-ЭхоКГ были признаны положительными в выявлении ишемии у 475 пациентов (44%). В процессе динамического наблюдения повторный инфаркт отмечен у 30 пациентов с положительным результатом пробы и у 20 — с отрицательным (6,3% против 3,3%,  $p<0,01$ ). Повторный инфаркт был фатальным у пяти из 30 пациентов с положительным результатом пробы, и ни у одного из 20 с негативным результатом (16,6% против 0%,  $p=0,07$ ). Таким образом, авторы пришли к заключению, что положительная стресс-ЭхоКГ с дипиридамолом позволяет в ранние сроки после ОИМ выявить пациентов с высоким риском повторного инфаркта, особенно фатального.

В последующем, Sicari R, et al. [85] оценивали значимость стресс-индуцированной ишемии вскоре

после инфаркта ( $12 \pm 5$  дней) при проведении стресс-ЭхоКГ с добутамином-атропином у 778 пациентов. Результаты добутамин-атропиновой стресс-ЭхоКГ были положительными в отношении ишемии миокарда у 436 пациентов (56%) и отрицательными у 342 (44%). В течение периода динамического наблюдения ( $9 \pm 7$  мес.) произошло 14 сердечно-сосудистых смертей (1,8% от общего числа), 24 (2,9%) нефатальных ИМ и 63 (8%) госпитализации по поводу нестабильной стенокардии. 174 пациентам (22%) была проведена коронарная реваскуляризация (ЧТКА или аорто-коронарное шунтирование). Спонтанные нежелательные явления произошли у 61 из 436 пациентов с положительным, и у 40 из 342 пациентов с отрицательным результатом добутамин-атропиновой стресс-ЭхоКГ (14% против 12%,  $p=0,3$ ). При учёте только лишь больших сердечно-сосудистых событий, наиболее сильным предиктором был возраст ( $\chi^2=3,6$ ,  $p=0,056$ ), а также индекс движения стенки на максимальной дозе ( $\chi^2=3,3$ ,  $p=0,06$ ) и отсроченная ишемия ( $\chi^2=2,25$ ,  $p=0,1$ ). При учёте сердечно-сосудистых смертей наилучшим предиктором был индекс движения стенки (отношение рисков 9,2,  $p<0,0001$ ).

Bigi R, et al. [86] оценивали прогностическое значение добутаминовой стресс-ЭхоКГ, проведённой в ранний постинфарктный период у 406 пациентов (через 10 дней после неосложнённого ИМ), и проспективно наблюдали их в течение 9 мес. Изменение индекса движения стенки от периода покоя до периода нагрузки ( $p<0,001$ ) явилось независимым предиктором сердечно-сосудистых событий.

Pierard LA, et al. [87] были одними из первых, кто использовал ЭхоКГ с низкими дозами добутамина для определения сократительного резерва, являющегося индикатором оглушённого, жизнеспособного миокарда. Авторы показали, что у пациентов с наличием сократительного резерва после ОИМ наблюдается спонтанное улучшение функции.

Гукасян В. А. и др. [88] оценивали прогностическое значение добутаминовой стресс-ЭхоКГ, проведённой в ранний постинфарктный период 91 пациенту (через 6 дней после неосложнённого ИМ), и проспективно наблюдали их в течение 14 мес. Было показано, что при стратификации риска развития кардиальных осложнений имеет значение как определение жизнеспособного миокарда (миокардиального/коронарного резерва), так и наличие ишемии при фармакологической нагрузке.

Pisano E, et al. [89] оценивали прогностическое значение остаточной жизнеспособности, определённой с помощью добутаминовой стресс-ЭхоКГ с низкими и высокими дозами, проведённой через  $12 \pm 6$  дней после ОИМ 314 пациентам (средний возраст (SD) — 58 (9) лет) с нарушением глобальной систолической функции. В течение динамического наблюдения ( $9 \pm 7$  мес.) случилось 12 сердечно-сосудистых

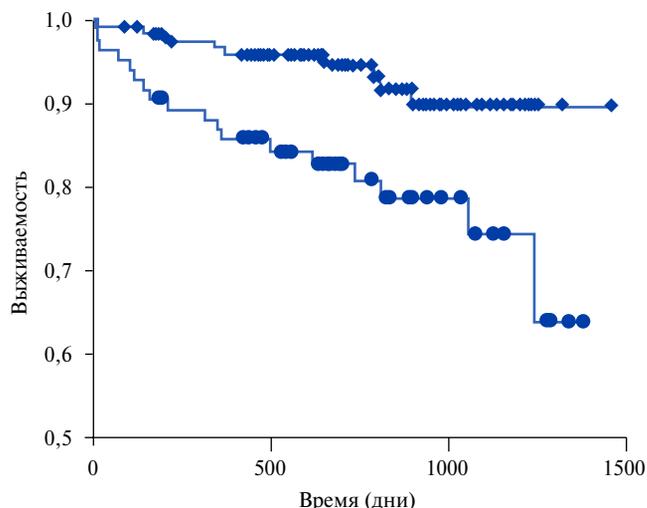


Рис. 16. Кривая Каплана-Мейера, отражающая влияние на смертность индекса движения стенки на низких дозах добутамина  $\leq 1,6$  (ромбики) по сравнению с индексом  $>1,6$  (треугольники). Выживаемость была выше у пациентов с индексом движения стенки  $\leq 1,6$  по сравнению с индексом  $>1,6$  ( $p=0,005$ ). Адаптировано из [90].

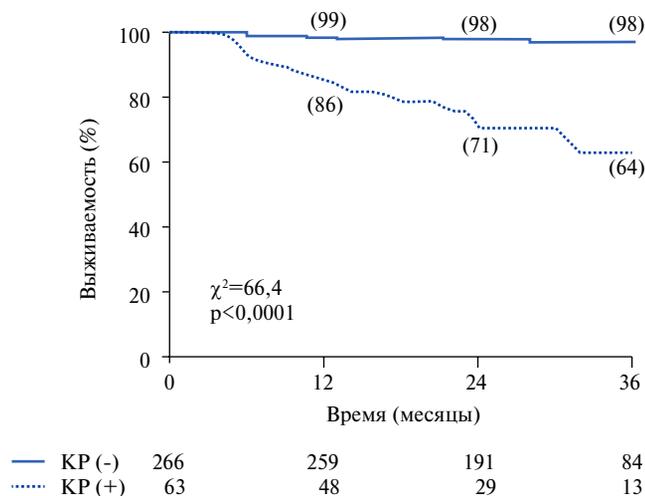
смертей (3,8%). Наличие жизнеспособного миокарда было связано с благоприятным исходом, в то время как наличие ишемии ассоциировалось с плохим прогнозом.

Кроме того, Swinburn JM и Senior R [90] обследовали 212 пациентов, которым была проведена добутаминовая стресс-ЭхоКГ через  $4,8 \pm 1,5$  дней после ОИМ. Добутаминовая стресс-ЭхоКГ в низких дозах позволила выявить наличие жизнеспособного миокарда в зоне инфаркта у 44% пациентов. В течение периода динамического наблюдения ( $803 \pm 297$  дней) 27 (13%) пациентов умерло, а у 16 (8%) произошёл нефатальный повторный ИМ. Независимыми предикторами смертности, а также комбинации смертности и нефатального ОИМ явились возраст, функция ЛЖ в покое и отсутствие жизнеспособного миокарда (рис. 16).

В целом, наличие ишемии при проведении добутаминовой стресс-ЭхоКГ связано с неблагоприятным прогнозом, когда пациентам проводится консервативное лечение; однако у пациентов с жизнеспособным миокардом наблюдается благоприятный прогноз, что может быть связано с наличием оглушённого миокарда, функция которого спонтанно улучшается после ОИМ.

#### Коронарный резерв

Прогресс в технологии цветового доплеровского картирования позволил оценивать кровоток (и коронарный резерв (КР)) в коронарных артериях, в особенности в левой передней нисходящей коронарной артерии [91, 92]. КР был определён как соотношение между скоростью диастолического кровотока на фоне увеличения кровотока (после внутривенной инфузии



**Рис. 17.** Кривые выживаемости без нежелательных явлений Каплана-Мейера, иллюстрирующие группу с сохранённым (KP-, сплошная линия) и сниженным KP (KP+, пунктирная линия). Показано количество пациентов, обследованных в каждом году. 36-месячная выживаемость без нежелательных явлений была выше у пациентов с нормальным KP и ниже у пациентов со сниженным KP (98% против 64%,  $p < 0,0001$ ). Адаптировано из [95].

аденозина) и скорости диастолического кровотока в покое [93].

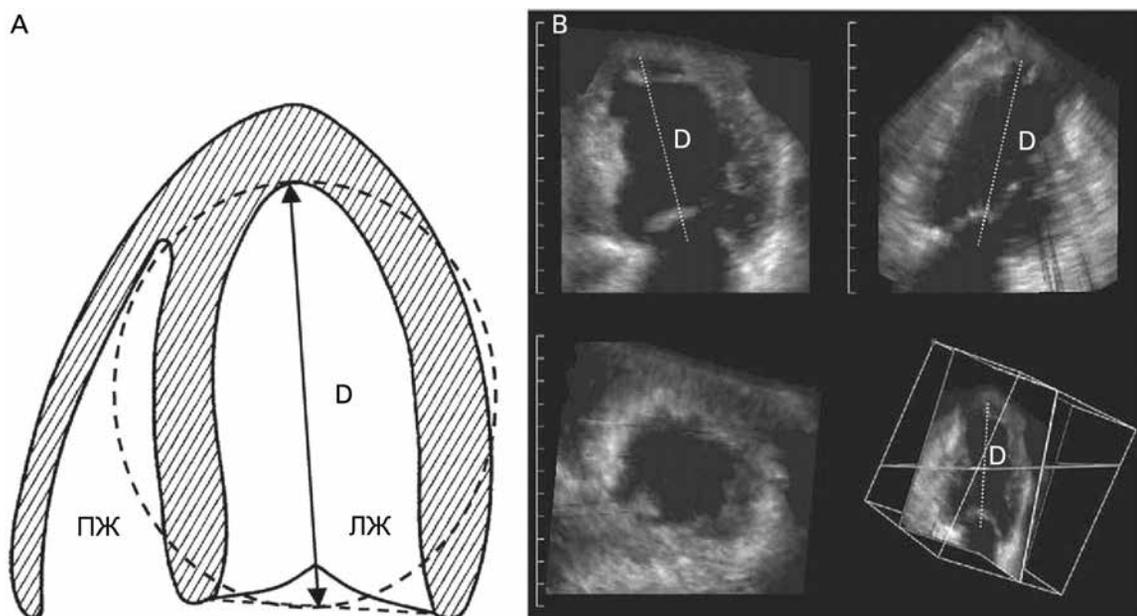
Voci P, et al. [94] показали возможность применения трансторакальной доплер-ЭхоКГ для оценки KP как в левой передней нисходящей, так и в задней нисходящей коронарных артериях у 44 пациентов с ИБС. Исходя из данных коронарографии, пациенты были разделены на три группы: группа 1 (0-29% стеноз), группа 2 (30-69% стеноз) и группа 3 ( $\geq 70\%$  стеноз). KP левой передней нисходящей коронарной артерии (среднее  $\pm$  SD) в 1 группе (n=15) составил  $3,31 \pm 0,54$ ;  $2,49 \pm 0,71$  в группе 2 (n=10) и  $1,12 \pm 0,49$  в группе 3 (n=19,  $p < 0,0001$ ). KP задней нисходящей коронарной артерии составил  $2,62 \pm 0,25$  в группе 1 (n=17);  $2,33 \pm 0,32$  в группе 2 (n=9) и  $1,40 \pm 0,54$  в группе 3 (n=18,  $p < 0,0001$ ). Пороговое значение KP  $< 2$  указывало на наличие  $\geq 70\%$  стеноза как в левой передней нисходящей, так и в задней нисходящей коронарных артериях. Pizzuto F, et al. [93] применяли трансторакальную доплер-ЭхоКГ с внутривенным введением аденозина для измерения KP левой передней нисходящей коронарной артерии у 45 пациентов до и через  $3,7 \pm 2,0$  дня после успешной ЧТКА, а также у 25 субъектов с ангиографически нормальной левой передней нисходящей артерией (контрольная группа). KP до ЧТКА был значительно ниже у пациентов по сравнению с группой контроля ( $1,45 \pm 0,50$  против  $2,72 \pm 0,71$ ;  $p < 0,01$ ) и незначительно увеличился после ЧТКА ( $2,58 \pm 0,70$  против  $2,72 \pm 0,75$ ; различия были недостоверны).

Rigo F, et al. [95] оценивали прогностическую значимость KP у пациентов с установленным диагнозом

и подозрением на ИБС и отрицательным результатом стресс-ЭхоКГ. Всем 329 пациентам провели дипиридамовую стресс-ЭхоКГ с оценкой KP левой передней нисходящей коронарной артерии. В течение динамического наблюдения ( $28 \pm 10$  мес.) произошло 22 события: одна сердечно-сосудистая смерть, шесть нефатальных инфарктов, пять случаев нестабильной стенокардии и 10 поздних ( $> 6$  мес.) коронарных реваскуляризаций. KP  $\leq 1,92$  был наилучшим предиктором будущих событий (чувствительность 77%, специфичность 85%) и, соответственно, использовался в качестве критерия сниженного KP. 63 (19%) пациента имели сниженный, и 266 (81%) — нормальный KP левой передней нисходящей коронарной артерии. 36-месячная выживаемость без нежелательных явлений была выше у пациентов с нормальным KP и ниже у пациентов со сниженным KP (98% против 64%,  $p < 0,0001$ , рис. 17). KP левой передней нисходящей коронарной артерии давал дополнительную прогностическую информацию, наряду с клиническими, ангиографическими и эхокардиографическими данными в покое. Таким образом, у пациентов с установленным диагнозом или подозрением на ИБС и негативными результатами стресс-ЭхоКГ по критериям сократимости KP позволяет получить независимую информацию для стратификации прогноза. Сниженный KP связан с неблагоприятным долгосрочным прогнозом.

Данные результаты были позднее подтверждены этими же авторами в проспективном многоцентровом наблюдательном исследовании [96]. Авторы проанализировали данные 1145 пациентов, которым проводилась стресс-ЭхоКГ с высокими дозами дипиридамола, включавшая оценку KP левой передней нисходящей коронарной артерии. Стресс-ЭхоКГ выявила нарушения локальной сократимости у 291 (25%) пациента, проба была отрицательной у 854 (75%) пациентов. Средний KP составил  $2,2 \pm 0,5$ . При индивидуальном анализе у 702 пациентов наблюдался нормальный (KP  $> 2,0$ ), а у 443 — патологический KP в левой передней нисходящей коронарной артерии. В течение периода динамического наблюдения, который составил в среднем 27 мес., произошло 109 событий: 16 смертей, 17 нефатальных инфарктов и 76 повторных госпитализаций по поводу нестабильной стенокардии. При проведении многофакторного анализа независимыми прогностическими предикторами сердечно-сосудистых событий явились KP левой передней нисходящей коронарной артерии (отношение рисков 2,4,  $p = 0,030$ ) и положительная стресс-ЭхоКГ с появлением нарушений локальной сократимости (отношение рисков 3,6,  $p = 0,000$ ).

Получены новые данные о значимости KP у пациентов в раннем постинфарктном периоде. При этом, KP левой передней нисходящей коронарной артерии у пациентов с ОИМ связан с долгосрочной жизнеспособностью.



**Рис. 18 (А, В).** Схематичное представление трёхмерного (3D) индекса сферичности (А). Показана полость ЛЖ, где D — длинная ось ЛЖ в конце диастолы. Представление динамической серии данных 3D-ЭхоКГ с двумя практически перпендикулярными длинными осями (В, сверху), короткой осью (В, внизу слева), а также кубическое отображение с соответствующими плоскостями срезов (В, внизу справа). Показано измерение D. Адаптировано из [102].

**Сокращения:** ЛЖ — левый желудочек, ПЖ — правый желудочек.

способностью скомпрометированного миокарда. Ueno Y, et al. [97] обследовали 29 пациентов с острым передним ИМ, которым была проведена успешная ЧТКА. Для определения скорости коронарного кровотока в дистальных отделах левой передней нисходящей коронарной артерии в покое и после введения аденозина трифосфата использовалась трансторакальная доплер-ЭхоКГ. КР рассчитывали немедленно и через 24 часа после реваскуляризации. Для расчёта индекса движения передней стенки ЛЖ до реваскуляризации и к моменту выписки ( $20 \pm 4$  дня после ИМ) анализировалась локальная сократимость. КР немедленно и через 24 часа после реваскуляризации тесно коррелировал с передним индексом движения стенки к моменту выписки ( $r = -0,58$ ,  $p < 0,001$  и  $r = -0,80$ ,  $p < 0,0001$ , соответственно). Оптимальное пограничное соотношение для прогнозирования наличия жизнеспособного миокарда составило 1,5 для КР через 24 часа после реваскуляризации, обладая 94% чувствительностью и 91% специфичностью.

В исследовании Saraste A, et al. [98] было обследовано 15 пациентов с первичным острым передним ИМ, которым была проведена успешная ЧТКА. КР измерялся в средней части левой передней нисходящей коронарной артерии через 3 дня после ЧТКА. Жизнеспособность миокарда в бассейне этой коронарной артерии оценивали через 3 мес. после ОИМ с использованием позитронно-эмиссионной томографии с фтордезоксиглюкозой ( $^{18}F$ ). Время диастолического замедления кровотока в левой передней нисходящей коронарной артерии коррелировало

с наличием жизнеспособного миокарда в этом же бассейне по данным позитронно-эмиссионной томографии; время диастолического замедления  $< 190$  мс было всегда связано с наличием нежизнеспособного миокарда.

Montisci R, et al. [99] исследовали гипотезу о том, что сохранный КР через 2 дня после реперфузии в связи с ИМ говорит о наличии жизнеспособного миокарда. Авторы определяли КР в левой передней нисходящей коронарной артерии у 24 пациентов с острым передним ИМ. Стресс-ЭхоКГ с низкими дозами добутамина выполнялась через  $6 \pm 3$  дня после ОИМ, а ЭхоКГ в динамике — через 3 мес. Была выявлена обратная корреляция между КР и передним индексом движения стенки, определявшимся при проведении стресс-ЭхоКГ с добутамином, а также в динамике ( $r = -0,49$ ,  $p = 0,016$  и  $r = -0,55$ ,  $p = 0,005$ , соответственно). Авторы пришли к заключению, что КР вскоре после острого ИМ коррелирует с наличием жизнеспособного миокарда в динамике.

Таким образом, в литературе имеются данные о том, что неинвазивное определение КР обеспечивает важную прогностическую информацию как у пациентов со стабильным течением ИБС, так и у пациентов с ОИМ.

#### Трёхмерная ЭхоКГ

Использование 3D-ЭхоКГ в клинической кардиологии возросло за последние годы, преимущественно — в определении объёмов и ФВЛЖ [9, 100]. 3D-ЭхоКГ позволяет получить более точную информацию в отношении объёмов и фракции выброса

ЛЖ, в особенности у пациентов с ИМ, с измененной формой ЛЖ.

Jenkins C, et al. [101] обследовали 50 пациентов в возрасте (среднее±SD)  $64\pm 8$  лет, которым оценивали функциональное состояние ЛЖ с помощью двухмерной ЭхоКГ, 3D-ЭхоКГ и МРТ (как методики “золотого стандарта”). Средний КДО ЛЖ по данным МРТ составил  $172\pm 53$  мл. При двухмерной ЭхоКГ недооценивался КДО (средняя разница —  $54\pm 33$  мл;  $p<0,01$ ), а 3D-ЭхоКГ — значительно в меньшей степени ( $-4\pm 29$  мл;  $p=0,31$ ). Аналогично этому, КСО ЛЖ, полученный с помощью МРТ ( $91\pm 53$  мл) недооценивался при двухмерной ЭхоКГ (средняя разница —  $28\pm 28$  мл;  $p<0,01$ ) и 3D-ЭхоКГ (средняя разница (SD) —  $3\pm 18$  мл;  $p=0,23$ ). ФВЛЖ, полученная с помощью МРТ, не отличалась при двухмерной ЭхоКГ ( $p=0,76$ ) и 3D-ЭхоКГ ( $p=0,74$ ).

Предварительные данные продемонстрировали целесообразность использования 3D-ЭхоКГ для прогнозирования дилатации ЛЖ после острого ИМ. Mannaerts HF, et al. [102] обследовали 33 пациента с ОИМ, проводя 3D-ЭхоКГ исходно ( $6\pm 4$  дня после ИМ) и через 6 и 12 мес. динамического наблюдения. Ремоделирование ЛЖ определялось как увеличение КДО на 20% или более через 6 или 12 мес. наблюдения. Индекс сферичности, рассчитанный с помощью 3D-ЭхоКГ (КДО, отнесённый к объёму сферы, диаметром которой является длинная ось ЛЖ в диастолу), явился наилучшим предиктором дилатации ЛЖ (рис. 18).

Li F, et al. [103] обследовали 62 пациента с ОИМ, проводя 3D-ЭхоКГ исходно ( $72\pm 5$  часов после ИМ) и через 6 мес. Ремоделирование ЛЖ определялось как увеличение КДО на 20% через 6 мес. динамического наблюдения. Индекс конусности ЛЖ (КДО, отнесённый к объёму конуса, диаметром основания которого является внутренний диаметр митрального кольца, а высотой — длинная ось ЛЖ), измерившийся исходно, оказался наилучшим предиктором ремоделирования ЛЖ.

### Заключение

ЭхоКГ стала важным компонентом клинико-функциональной оценки пациентов с ОИМ. Были выявлены многочисленные эхокардиографические параметры, обладающие прогностической информацией, в том числе объёмы ЛЖ, его ФВ, индекс движения стенок и отношение пиковых скоростей раннего диастолического наполнения ЛЖ и ранне-диастолического движения фиброзного кольца митрального клапана ( $E/e'$ ). Данные параметры отражают функциональное состояние ЛЖ, однако для прогнозирования имеют значение и такие показатели, как наличие митральной регургитации, размеры левого предсердия

и функциональное состояние правого желудочка. Несколько больших клинических исследований подтвердили их прогностическую значимость. Кроме того, такие современные технологии, как тканевая доплерография и “speckle tracking” с расчетом параметров деформации и скорости деформации ЛЖ, также позволяют получить важную прогностическую информацию. Определенный интерес представляет также прогностическое значение диссинхронии ЛЖ. Все эти новые, более сложные параметры представляются многообещающими, однако для подтверждения результатов, полученных в небольших исследованиях с суррогатными конечными точками (такими как ремоделирование ЛЖ), необходимы рандомизированные клинические исследования на больших когортах пациентов с изучением выживаемости в отдаленном постинфарктном периоде.

Применение контрастной ЭхоКГ позволяет более корректно и точно определять границы эндокарда и выявлять тромбы в ЛЖ. Кроме того, контрастная ЭхоКГ позволяет получить информацию о перфузии миокарда, в т.ч. о наличии дисфункциональных сегментов ЛЖ со сниженной/отсутствующей перфузией, относящихся к рубцовой ткани, а также сегментов ЛЖ с сохранной перфузией, являющихся жизнеспособными. На основании этой информации контрастная ЭхоКГ позволяет прогнозировать восстановление функции после ИМ и выявить пациентов с высокой вероятностью дилатации ЛЖ после ИМ и неблагоприятным прогнозом.

Стресс-ЭхоКГ может использоваться после острого ИМ для выявления резидуальной ишемии, связанной с неблагоприятным прогнозом при консервативном лечении; также может быть оценена жизнеспособность (сократительный резерв) миокарда, ассоциирующаяся со спонтанным восстановлением функционального состояния миокарда и благоприятным прогнозом.

Во многих исследованиях изучалась доплерография коронарных артерий, позволяющая оценивать скорость кровотока и коронарный резерв; нормальный коронарный резерв предвещает благоприятный исход, в то время как его снижение связано с неблагоприятным течением постинфарктного периода.

Применение 3D-ЭхоКГ после ОИМ изучалось мало, однако эта методика позволяет получить очень точную информацию об объёмах, ФВ и индексах сферичности ЛЖ, что позволяет прогнозировать его последующую дилатацию.

В заключение необходимо отметить, что ЭхоКГ позволяет получить у пациентов, перенёсших ИМ, обширную прогностическую информацию и должна стать частью рутинной оценки этих клинико-функционального состояния пациентов.

## Литература

50. Hayat SA, Senior R. Myocardial contrast echocardiography in ST elevation myocardial infarction: ready for prime time? *Eur Heart J* 2008; 29: 299-314. DOI: 10.1093/eurheartj/ehm621.
51. Main ML, Goldman JH, Grayburn PA. Thinking outside the "box"-the ultrasound contrast controversy. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 2434-7. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.11.006.
52. Becher H. Contrast agents for echocardiographic studies within 24 h after myocardial infarction. *Eur J Echocardiogr* 2008; 9: 719-20. DOI: 10.1093/ejehocardiography/2008.09.719.
53. Cohen JL, Cheirif J, Segar DS, et al. Improved left ventricular endocardial border delineation and opacification with OPTISON (FS069), a new echocardiographic contrast agent. Results of a phase III Multicenter Trial. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 746-52. DOI: 10.1016/S0735-1097(98)00311-8.
54. Kitzman DW, Goldman ME, Gillam LD, et al. Efficacy and safety of the novel ultrasound contrast agent perflutren (definity) in patients with suboptimal baseline left ventricular echocardiographic images. *Am J Cardiol* 2000; 86: 669-74. DOI: 10.1016/S0002-9149(00)01050-X.
55. Kusnetzky LL, Khalid A, Khumri TM, et al. Acute mortality in hospitalized patients undergoing echocardiography with and without an ultrasound contrast agent: results in 18,671 consecutive studies. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 1704-6. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.03.006.
56. Nucifora G, Marsan NA, Siebelink HM, et al. Safety of contrast-enhanced echocardiography within 24 h after acute myocardial infarction. *Eur J Echocardiogr* 2008; 9: 816-8. DOI: 10.1093/ejehocardiography/2008.09.816.
57. Malm S, Frigstad S, Sagberg E, et al. Accurate and reproducible measurement of left ventricular volume and ejection fraction by contrast echocardiography: a comparison with magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 1030-5. DOI: 10.1016/j.jacc.2004.05.068.
58. Hundley WG, Kizilbash AM, Afridi I, et al. Administration of an intravenous perfluorocarbon contrast agent improves echocardiographic determination of left ventricular volumes and ejection fraction: comparison with cine magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 1426-32. DOI: 10.1016/S0735-1097(98)00409-4.
59. Lafitte S, Dos SP, Kerouani A, et al. Improved reliability for echocardiographic measurement of left ventricular volume using harmonic power imaging mode combined with contrast agent. *Am J Cardiol* 2000; 85: 1234-8. DOI: 10.1016/S0002-9149(00)00734-7.
60. Thomson HL, Basmaadjian AJ, Rainbird AJ, et al. Contrast echocardiography improves the accuracy and reproducibility of left ventricular remodeling measurements: a prospective, randomly assigned, blinded study. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 867-75. DOI: 10.1016/S0735-1097(01)01416-4.
61. Reilly JP, Tunick PA, Timmermans RJ, et al. Contrast echocardiography clarifies uninterpretable wall motion in intensive care unit patients. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 485-90. DOI: 10.1016/S0735-1097(99)00558-6.
62. Cheirif J, Desir RM, Bolli R, et al. Relation of perfusion defects observed with myocardial contrast echocardiography to the severity of coronary stenosis: correlation with thallium-201 single-photon emission tomography. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 1343-9. DOI: 10.1016/0735-1097(92)90343-L.
63. Firsche C, Lindner JR, Goodman NC, et al. Myocardial contrast echocardiography in acute myocardial infarction using aortic root injections of microbubbles in conjunction with harmonic imaging: potential application in the cardiac catheterization laboratory. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 207-16. DOI: 10.1016/S0735-1097(96)00426-3.
64. Meza MF, Mobarek S, Sonnemaker R, et al. Myocardial contrast echocardiography in human beings: correlation of resting perfusion defects to sestamibi single photon emission computed tomography. *Am Heart J* 1996; 132: 528-35. DOI: 10.1016/S0002-8703(96)90234-3.
65. Porter TR, Li S, Kricsfeld D, et al. Detection of myocardial perfusion in multiple echocardiographic windows with one intravenous injection of microbubbles using transient response second harmonic imaging. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 791-9. DOI: 10.1016/S0735-1097(96)00575-X.
66. Kaul S, Senior R, Dittrich H, et al. Detection of coronary artery disease with myocardial contrast echocardiography: comparison with 99mTc-sestamibi single-photon emission computed tomography. *Circulation* 1997; 96: 785-92. DOI: 10.1161/01.CIR.96.3.785.
67. Dijkmans PA, Senior R, Becher H, et al. Myocardial contrast echocardiography evolving as a clinically feasible technique for accurate, rapid, and safe assessment of myocardial perfusion: the evidence so far. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 2168-77. DOI: 10.1016/j.jacc.2006.05.079.
68. Main ML, Magalski A, Chee NK, et al. Full-motion pulse inversion power Doppler contrast echocardiography differentiates stunning from necrosis and predicts recovery of left ventricular function after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 1390-4. DOI: 10.1016/S0735-1097(01)01574-1.
69. Janardhanan R, Moon JC, Pennell DJ, et al. Myocardial contrast echocardiography accurately reflects transmural myocardial necrosis and predicts contractile reserve after acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2005; 149: 355-62. DOI: 10.1016/j.ahj.2004.06.018.
70. Janardhanan R, Swinburn JM, Greaves K, et al. Usefulness of myocardial contrast echocardiography using low-power continuous imaging early after acute myocardial infarction to predict late functional left ventricular recovery. *Am J Cardiol* 2003; 92: 493-7. DOI: 10.1016/S0002-9149(03)00713-6.
71. Ito H, Tomooka T, Sakai N, et al. Lack of myocardial perfusion immediately after successful thrombolysis. A predictor of poor recovery of left ventricular function in anterior myocardial infarction. *Circulation* 1992; 85: 1699-705. DOI: 10.1161/01.CIR.85.5.1699.
72. Jeetley P, Swinburn J, Hickman M, et al. Myocardial contrast echocardiography predicts left ventricular remodeling after acute myocardial infarction. *J Am Soc Echocardiogr* 2004; 17: 1030-6. DOI: 10.1016/j.echo.2004.06.020.
73. Ujino K, Hillis GS, Mulvagh SL, et al. Usefulness of real-time intravenous myocardial contrast echocardiography in predicting left ventricular dilation after successfully reperfused acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2005; 96: 17-21. DOI: 10.1016/j.amjcard.2005.02.036.
74. Abe Y, Muro T, Sakanoue Y, et al. Intravenous myocardial contrast echocardiography predicts regional and global left ventricular remodeling after acute myocardial infarction: comparison with low dose dobutamine stress echocardiography. *Heart* 2005; 91: 1578-83. DOI: 10.1136/hrt.2004.057521.
75. Galiuto L, Garramone B, Scara A, et al. The extent of microvascular damage during myocardial contrast echocardiography is superior to other known indexes of post-infarct infarction in predicting left ventricular remodeling: results of the multicenter AMICI study. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 552-9. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.09.051.
76. Coser A, Franchi E, Marini M, et al. Intravenous contrast echocardiography after myocardial infarction: relationship among residual myocardial perfusion, contractile reserve and long-term remodeling. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2007; 8: 1012-9. DOI: 10.2459/JCM.0b013e32801da2bd.
77. Main ML, Hannen MN, Kusnetzky LL, et al. Myocardial contrast echocardiographic estimates of infarct size predict likelihood of left ventricular remodeling after acute anterior wall myocardial infarction. *J Am Soc Echocardiogr* 2006; 19: 64-70. DOI: 10.1016/j.echo.2005.05.009.
78. Ito H, Maruyama A, Iwakura K, et al. Clinical implications of the 'no reflow' phenomenon. A predictor of complications and left ventricular remodeling in reperfused anterior wall myocardial infarction. *Circulation* 1996; 93: 223-8. DOI: 10.1161/01.CIR.93.2.223.
79. Khumri TM, Nayyar S, Idupulapati M, et al. Usefulness of myocardial contrast echocardiography in predicting late mortality in patients with anterior wall acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2006; 98: 1150-5. DOI: 10.1016/j.amjcard.2006.05.045.
80. Dwivedi G, Janardhanan R, Hayat SA, et al. Prognostic value of myocardial viability detected by myocardial contrast echocardiography early after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 327-34. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.03.036.
81. Sakuma T, Hayashi Y, Sumii K, et al. Prediction of short- and intermediate-term prognoses of patients with acute myocardial infarction using myocardial contrast echocardiography one day after recanalization. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 890-7. DOI: 10.1016/S0735-1097(98)00342-8.
82. Franklin KB, Marwick TH. Use of stress echocardiography for risk assessment of patients after myocardial infarction. *Cardiol Clin* 1999; 17: 521-38. DOI: 10.1016/S0733-8651(05)70094-1.
83. Marwick TH. Current status of stress echocardiography for diagnosis and prognostic assessment of coronary artery disease. *Coron Artery Dis* 1998; 9: 411-26. DOI: 10.1097/00019501-199809070-00004.
84. Picano E, Pingitore A, Sicari R, et al. Stress echocardiographic results predict risk of reinfarction early after uncomplicated acute myocardial infarction: large-scale multicenter study. Echo Persantine International Cooperative (EPIC) Study Group. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 908-13. DOI: 10.1016/0735-1097(95)00293-2.
85. Sicari R, Picano E, Landi P, et al. Prognostic value of dobutamine-atropine stress echocardiography early after acute myocardial infarction. Echo Dobutamine International Cooperative (EDIC) Study. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 254-60. DOI: 10.1016/S0735-1097(96)00484-6.
86. Bigi R, Galati A, Curti G, et al. Prognostic value of residual ischaemia assessed by exercise electrocardiography and dobutamine stress echocardiography in low-risk patients following acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 1997; 18: 1873-81. DOI: 10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a015195.
87. Pierard LA, De Landsheere CM, Berthe C, et al. Identification of viable myocardium by echocardiography during dobutamine infusion in patients with myocardial infarction after thrombolytic therapy: comparison with positron emission tomography. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15: 1021-31. DOI: 10.1016/0735-1097(90)90236-1.
88. Gukasyan VA, Matskeplishvili ST, Ioshina VI, et al. Aspects of risk stratification in acute coronary syndrome: Prognostic value of evaluation of left ventricular myocardial viability according to the data of pharmacological stress echocardiography. *Ter Arkh.* 2012; 84 (9): 22-9. (In Russ.) Гуксян В.А., Мацкеплишвили С.Т., Иошина В.И. и др. Аспекты стратификации риска при остром коронарном синдроме (часть I): прогностическое значение оценки жизнеспособности миокарда левого желудочка по данным эхокардиографии с фармакологической нагрузкой. *Терапевтический Архив.* 2012; 84 (9): 22-9.
89. Picano E, Sicari R, Landi P, et al. Prognostic value of myocardial viability in medically treated patients with global left ventricular dysfunction early after an acute uncomplicated

- myocardial infarction: a dobutamine stress echocardiographic study. *Circulation* 1998; 98: 1078-84. DOI: 10.1161/01.CIR.98.11.1078.
90. Swinburn JM, Senior R. Myocardial viability assessed by dobutamine stress echocardiography predicts reduced mortality early after acute myocardial infarction: determining the risk of events after myocardial infarction (DREAM) study. *Heart* 2006; 92: 44-8. DOI: 10.1136/hrt.2004.058990.
91. Voci P, Testa G, Plaustro G. Imaging of the distal left anterior descending coronary artery by transthoracic color-Doppler echocardiography. *Am J Cardiol* 1998; 81: 74G-8G. DOI: 10.1016/S0002-9149(98)00058-7.
92. Voci P, Testa G, Plaustro G, et al. Coronary Doppler intensity changes during handgrip: a new method to detect coronary vasomotor tone in coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 428-34. DOI: 10.1016/S0735-1097(99)00235-1.
93. Pizzuto F, Voci P, Mariano E, et al. Assessment of flow velocity reserve by transthoracic Doppler echocardiography and venous adenosine infusion before and after left anterior descending coronary artery stenting. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 155-62. DOI: 10.1016/S0735-1097(01)01333-X.
94. Voci P, Pizzuto F, Mariano E, et al. Measurement of coronary flow reserve in the anterior and posterior descending coronary arteries by transthoracic Doppler ultrasound. *Am J Cardiol* 2002; 90: 988-91. DOI: 10.1016/S0002-9149(02)02666-8.
95. Rigo F, Cortigiani L, Pasanisi E, et al. The additional prognostic value of coronary flow reserve on left anterior descending artery in patients with negative stress echo by wall motion criteria. A Transthoracic Vasodilator Stress Echocardiography Study. *Am Heart J* 2006; 151: 124-30. DOI: 10.1016/j.ahj.2005.03.008.
96. Rigo F, Sicari R, Gherardi S, et al. The additive prognostic value of wall motion abnormalities and coronary flow reserve during dipyridamole stress echo. *Eur Heart J* 2008; 29: 79-88. DOI: 10.1093/eurheartj/ehm527.
97. Ueno Y, Nakamura Y, Kinoshita M, et al. Can coronary flow velocity reserve determined by transthoracic Doppler echocardiography predict the recovery of regional left ventricular function in patients with acute myocardial infarction? *Heart* 2002; 88: 137-41. DOI: 10.1136/heart.88.2.137.
98. Saraste A, Koskenvuo JW, Saraste M, et al. Coronary artery flow velocity profile measured by transthoracic Doppler echocardiography predicts myocardial viability after acute myocardial infarction. *Heart* 2007; 93: 456-7. DOI: 10.1136/hrt.2006.094995.
99. Montisci R, Chen L, Ruscazio M, et al. Non-invasive coronary flow reserve is correlated with microvascular integrity and myocardial viability after primary angioplasty in acute myocardial infarction. *Heart* 2006; 92: 1113-8. DOI: 10.1136/hrt.2005.078246.
100. Hare JL, Jenkins C, Nakatani S, et al. Feasibility and clinical decision-making with 3D echocardiography in routine practice. *Heart* 2008; 94: 440-5. DOI: 10.1136/hrt.2007.123570.
101. Jenkins C, Bricknell K, Hanekom L, et al. Reproducibility and accuracy of echocardiographic measurements of left ventricular parameters using real-time three-dimensional echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 878-86. DOI: 10.1016/j.jacc.2004.05.050.
102. Mannaerts HF, van der Heide JA, Kamp O, et al. Early identification of left ventricular remodelling after myocardial infarction, assessed by transthoracic 3D echocardiography. *Eur Heart J* 2004; 25: 680-7. DOI: 10.1016/j.ehj.2004.02.030.
103. Li F, Chen YG, Yao GH, et al. Usefulness of left ventricular conic index measured by real-time three-dimensional echocardiography to predict left ventricular remodeling after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2008; 102: 1433-7. DOI: 10.1016/j.amjcard.2008.07.034.

## ОГАНОВ РАФАЭЛЬ ГЕГАМОВИЧ (К 80-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ)

9 декабря 2017г исполнилось 80 лет известному российскому кардиологу, ученому, клиницисту, заслуженному деятелю науки РФ, лауреату Государственной премии РСФСР, лауреату премии Правительства РФ, Почетному Президенту Российского кардиологического общества, главному редактору нашего журнала, доктору медицинских наук, профессору, академику РАН Оганову Рафаэлю Гегамовичу.

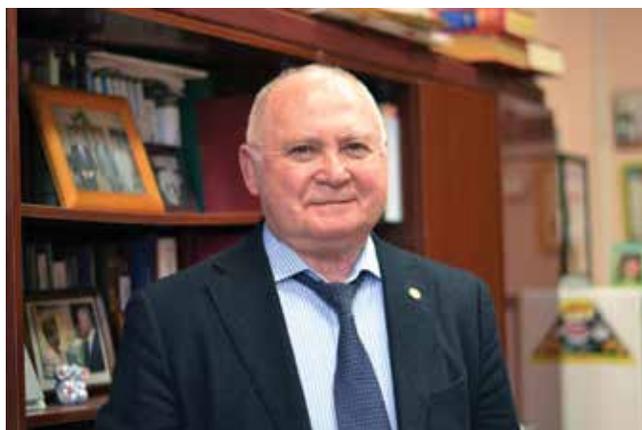
Р.Г. Оганов родился в рабочей семье в г. Москве. Он прошел большой жизненный и творческий путь от клинического ординатора до академика РАН, ученого, врача и педагога, широко известного в России и за рубежом.

В 1966г, окончив с отличием 2 Московский медицинский институт, обучался в клинической ординатуре и аспирантуре на кафедре госпитальной терапии, возглавляемой академиком П.Е. Лукомским. Впоследствии, будучи ассистентом кафедры, приобрел хороший клинический и педагогический опыт. Во время работы на кафедре научные интересы Рафаэля Гегамовича касались исследований симпатoadrenalовой системы и нарушений углеводного обмена при инфаркте миокарда и других формах ишемической болезни сердца. Полученные результаты послужили основой его кандидатской и докторской диссертаций.

С 1976г под руководством академика Е.И. Чазова работал во ВКНЦ АМН СССР, сначала в должности Ученого секретаря, а с 1982г — директора Института профилактической кардиологии. В период 1988-2011гг он принял участие в создании и затем возглавил Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины (ГНИЦПМ). Благодаря усилиям Рафаэля Гегамовича в Советском Союзе был создан научно-исследовательский центр, основными задачами которого стали изучение и анализ эпидемиологической ситуации в стране и на этой основе разработка и внедрение профилактических программ для снижения заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых и других хронических неинфекционных заболеваний.

В 1997г был избран членом-корреспондентом, а в 2000г — действительным членом РАМН, в настоящее время — действительный член РАН, являлся членом президиума ВАК Минобрнауки России в 2012-2017гг.

Круг научных интересов академика Р.Г. Оганова очень широк и разнообразен. Выполненные под его руководством научные исследования позволили в СССР, и потом в РФ, получить данные о распространенности основных сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска. Впервые были разработаны программы, позволяющие прогнозировать риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний на 5-10



лет вперед и оценивать эффективность профилактических мероприятий. Успешно выполнялись исследования, в которых изучалась распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний среди детей, школьников и студентов, что позволило разработать и в процессе длительного наблюдения апробировать профилактические программы по формированию здорового образа жизни в детском и подростковом возрастах.

На основе эпидемиологических исследований, выполненных под руководством академика Р.Г. Оганова, в России были созданы и претворены в жизнь крупные кооперативные программы не только по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, но и по интегрированной профилактике неинфекционных заболеваний, основанной на общности факторов риска, такие как MONICA (координатор, 1983-2001), межправительственная Россия-США кооперативная программа по “Эпидемиологии и профилактике сердечно-сосудистых и легочных заболеваний” (координатор, 1988-1998), программа СИНДИ (координатор, 1991-2006), получившие широкую известность в стране и признание за рубежом. Результаты этих работ и в настоящее время активно используются в научных исследованиях, а также в практическом здравоохранении при организации профилактических мероприятий на национальном и региональном уровнях.

Обладая высоким научным профессионализмом, мастерством, глубоким чувством долга и ответственности Рафаэль Гегамович Оганов по праву пользуется влиянием и уважением в научном и медицинском сообществах, достойно представляет отечественную медицинскую науку на международном уровне. Признанием международного авторитета Р.Г. Оганова, крупномасштабных, эпидемиологических работ ГНИЦПМ служит включение его в состав Координационного комитета по созданию новой Европейской модели оценки риска сердечно-

сосудистых заболеваний, SCORE, которая получила дальнейшее развитие и широко внедрена в России и странах Европы. Академик Р.Г. Оганов — член Европейского общества кардиологов с 1991г, член Американского колледжа кардиологов с 2010г.

Академиком Р.Г. Огановым создана и плодотворно функционирует научная школа эпидемиологии неинфекционных заболеваний и профилактической медицины, в т.ч. организационная структура в практическом здравоохранении.

Он автор и соавтор более 680 научных работ, опубликованных в центральных медицинских журналах в России и за рубежом, автор и соавтор 8 патентов, 16 книг и монографий, наиболее значимыми из которых являются “Preventive Cardiology” 1985, “Кардиология” 2004, “Болезни сердца” 2006, “Кардиология: национальное руководство” 2007, “Руководство по медицинской профилактике” 2007, “Профилактическая Кардиология (Руководство для врачей)” 2007, “Основы доказательной медицины. Учебное пособие для системы послевузовского и дополнительного профессионального образования врачей” 2010, “Качественная клиническая практика с основами доказательной медицины (учебное пособие для системы послевузовского и дополнительного профессионального образования врачей)” 2011.

Под его руководством подготовлены и защищены 16 докторских и 30 кандидатских диссертаций. Академик Р.Г. Оганов имеет самые высокие индексы научного цитирования в отечественных и международных базах: РИНЦ, WoS, Scopus.

Высокое чувство долга и ответственность, честность, требовательность, богатая научная эрудиция в сочетании с большим клиническим опытом — эти качества, характерные для Рафаэля Гегамовича Оганова, благодаря им, он заслуженно пользуется уважением своих

учеников, сотрудников, медицинской общественности России и международным признанием.

Опыт ученого, клинициста, руководителя и хорошие организаторские способности академика РАН Оганова Р.Г. были востребованы не только в рамках ГНИЦПМ. Благодаря его энергии, высокой научной эрудиции и человеческим качествам были достигнуты большие успехи в творческом объединении кардиологов России. 12 лет Рафаэль Гегамович занимал пост президента Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК). Он — главный редактор журналов “Кардиоваскулярная терапия и профилактика”, заместитель главного редактора журнала “Рациональная фармакотерапия в кардиологии”, член редколлегии журналов “Профилактическая Медицина”, “Кардиология”.

Р.Г. Оганов награжден Орденом “Знак почета”, медалями ВДНХ.

В настоящее время Р.Г. Оганов является главным научным сотрудником и руководителем отдела профилактики коморбидных состояний НМИЦ ПМ, председателем международной группы экспертов по неинфекционным заболеваниям Партнерства Северное Измерение в области Здравоохранения и Социального Благополучия. Обладая высокой внутренней культурой, личным обаянием, активной жизненной позицией, чувством справедливости и ответственности за судьбы людей он успешно продолжает лучшие традиции отечественной медицины. Свой юбилей встречает полным сил, творческих замыслов и планов.

Коллектив НМИЦ ПМ, редколлегия Российского кардиологического журнала искренне поздравляют глубокоуважаемого Рафаэля Гегамовича Оганова с юбилеем, от всей души желают ему долгих лет здоровой и творческой жизни на благо здоровья россиян!

Министерство здравоохранения РФ  
Российская академия наук  
ФГБУ НМИЦ ПМ Минздрава России  
Всемирная Федерация Сердца  
Фонд содействия развитию кардиологии “Кардиопрогресс”

**VII МЕЖДУНАРОДНЫЙ ФОРУМ КАРДИОЛОГОВ И ТЕРАПЕВТОВ**

21-23 марта 2018г, г. Москва

**ИНФОРМАЦИОННОЕ ПИСЬМО**

**Уважаемые коллеги!**

Приглашаем Вас принять участие в VII Международном Форуме кардиологов и терапевтов, который состоится 21-23 марта 2018г в г. Москва, в Новом здании Президиума Российской академии наук по адресу: Ленинский проспект, 32А; проезд: ст. метро “Ленинский проспект”.

**Тематика Форума**

- Совершенствование организации помощи кардиологическим и терапевтическим больным
- Неотложная и скорая помощь при сердечно-сосудистых и других соматических заболеваниях
- Новые медицинские технологии в диагностике, лечении и реабилитации кардиологических больных
- Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний
- Интервенционная кардиология и хирургические методы лечения сердечно-сосудистых заболеваний
- Коморбидные заболевания (состояния) в практике врача терапевта: особенности диагностики, лечения, профилактики
- Надвигающиеся эпидемии: ожирение, сахарный диабет и другие эндокринные заболевания
- Хронические легочные заболевания в терапевтической практике
- Заболевания почек
- Желудочно-кишечные патологии
- Психосоматические и неврологические расстройства в практике терапевта
- Системные заболевания соединительной ткани
- Семейная медицина
- Сестринское дело в клинике внутренних болезней

Научная программа Форума включает лекции, пленарные заседания, научные симпозиумы, секционные заседания, стендовые доклады и школы для практикующих врачей с участием российских и международных экспертов. По традиции, в рамках Форума будет организован симпозиум молодых ученых, в котором могут принять участие лица в возрасте до 35 лет.

Для официального участия специалистов в работе Форума будут изданы соответствующие приказы

Департамента здравоохранения г. Москвы, Министерства здравоохранения Московской области, а также Министерства здравоохранения РФ.

Информация о Международном форуме кардиологов и терапевтов доступна на официальном сайте Форума [www.cardioprogres.ru](http://www.cardioprogres.ru), а также сайтах партнеров: [www.roscardio.ru](http://www.roscardio.ru), [www.rpcardio.ru](http://www.rpcardio.ru), [www.internist.ru](http://www.internist.ru), [www.bionika-media.ru](http://www.bionika-media.ru), [www.medvestnik.ru](http://www.medvestnik.ru), [www.pharmvestnik.ru](http://www.pharmvestnik.ru).

**E-mail для заявки на участие в научной программе: [programma.cardio@gmail.com](mailto:programma.cardio@gmail.com)**

**E-mail для заявки на участие в выставке: [vistavka.cardio@gmail.com](mailto:vistavka.cardio@gmail.com)**

**Финансово-административные вопросы по проведению VII Международного форума кардиологов и терапевтов осуществляет Фонд содействия развитию кардиологии “Кардиопрогресс”.**

127106, Москва, Гостиничный проезд, дом 6, корпус 2, офис 213

ИНН/КПП 7715491092/771501001

ОГРН 1127799005179

Банковские реквизиты 40703810938120000359  
ОАО “Сбербанк России” г. Москва, БИК 044525225  
к/с 30101810400000000225

Ответственный — вице-президент Фонда Мамедов Мехман Ниязи оглы действующий на основании доверенности от 08.04.2015г [mmamedov@mail.ru](mailto:mmamedov@mail.ru), телефон 8 (926) 228-33-09.

**Проживание**

Проживание иногородних участников планируется в ближайших к месту проведения Форума гостиницах “Спутник”, “Салют” и др. Делегаты также могут самостоятельно бронировать гостиницу по адресу <http://www.booking.com/>.

**Свидетельства с кредитными часами**

Планируется подача документов для получения аккредитации в рамках непрерывного медицинского образования Минздрава РФ.

**Регистрация**

Регистрационные взносы для участия делегатов в работе VII Международного форума кардиологов и терапевтов не требуются.

Российское кардиологическое общество  
Федеральное агентство научных организаций  
Российская академия наук  
Департамент охраны здоровья населения Кемеровской области  
НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний  
ФГБОУ ВО “Кемеровский государственный медицинский университет” Минздрава России

**ИНФОРМАЦИОННОЕ ПИСЬМО**

**ГЛУБОКОУВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!**

Приглашаем вас принять участие в работе Форума молодых кардиологов и Всероссийской научной сессии молодых ученых “От профилактики к высоким технологиям в кардиологии”, которые состоятся в г. Кемерово 1-2 июня 2018г.

**Темы Форума**

Коморбидность при сердечно-сосудистых заболеваниях.

Инновационные технологии диагностики и лечения мультифокального атеросклероза.

Вопросы эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний и регистровых исследований в России.

- Сложные вопросы назначения антитромботической терапии при сердечно-сосудистых заболеваниях.
- Современные возможности улучшения прогноза при сердечной недостаточности.
- Возможности инновационных технологий визуализации в практике кардиолога.
- Диагностика и лечение нарушений ритма сердца.
- Ожирение при сердечно-сосудистых заболеваниях.
- Диагностики и лечение тяжелых нарушений липидного обмена.
- Роль генетических исследований в кардиологии.
- Мультимаркерные диагностические технологии в научных исследованиях и в практике кардиолога.
- Экспериментальная кардиология.
- Современные организационные технологии в кардиологической клинике.

Целью проведения Форума является обсуждение актуальных проблем диагностики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний, освещение перспективных организационных и лечебных подходов к ведению пациентов с сердечно-сосудистой патологией.

Знаковыми событиями Форума будут запланированные интерактивные экспертные секции, посвященные сложным клиническим и организационным проблемам трансплантации сердца в России, современным возможностям коронарной хирургии, ведению пациентов с сердечной недостаточностью, применению антитромботической терапии в практике кардиолога, правовым аспектам работы врача-кардиолога, а также специальная секция докладов молодых кардиологов на английском языке, дискуссия “Как быть успешным в кардиологии (наука и практика)”, мастер-классы “Мой самый сложный пациент”.

Планируется проведение конкурса докладов молодых ученых, посвященным представлению клинических случаев.

Материалы докладов Форума будут опубликованы в научно-практическом рецензируемом журнале (ВАК) “Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний”.

Тезисы докладов и работы молодых ученых принимаются до 20 апреля 2018г по электронным адресам: v\_kash@mail.ru; osipks@kemcardio.ru.

**Регистрация участников и гостей конференции**

Для регистрации необходимо не позднее 01.05.2018г выслать заполненную регистрационную форму по электронной почте: osipks@kemcardio.ru.

**РЕГИСТРАЦИОННАЯ ФОРМА**

**участника Форума молодых кардиологов и Всероссийской научной сессии молодых ученых “От профилактики к высоким технологиям в кардиологии”, 1-2 июня 2018г, Кемерово**

Фамилия \_\_\_\_\_ Имя \_\_\_\_\_  
Отчество \_\_\_\_\_ Должность \_\_\_\_\_  
Ученая степень \_\_\_\_\_ Ученое звание \_\_\_\_\_  
Место работы \_\_\_\_\_  
Служебный адрес с индексом \_\_\_\_\_  
Домашний адрес с индексом \_\_\_\_\_  
Телефон: \_\_\_\_\_ служебный с кодом города \_\_\_\_\_  
домашний с кодом города \_\_\_\_\_ Факс с кодом города \_\_\_\_\_  
E-mail \_\_\_\_\_  
Форма участия: опубликование тезисов, публикация статей, устный доклад, стендовый доклад \_\_\_\_\_

**Место проведения конференции:**

- 1 июня 2018г — открытие Форума, пленарное и секционные заседания, сателлитные симпозиумы (ФГБОУ ВО “КемГМУ”, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22А).
- 2 июня 2018г — сателлитные симпозиумы, секционные заседания, закрытие конференции — ФГБНУ “НИИ КПССЗ”, Сосновый бульвар, 6, Зал заседаний Ученого совета, 12-й этаж.



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](http://www.scardio.ru)



Российское  
кардиологическое  
общество



# КОНГРЕСС РОССИЙСКОГО КАРДИОЛОГИЧЕСКОГО ОБЩЕСТВА

Кардиология 2018 –  
профессиональное образование,  
наука и инновации

24–25 МАРТА 2018 | ВОЛГОГРАД