

В НОМЕРЕ:

Рекомендации ЕОК по ведению пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST 2017

Висцеральное ожирение как глобальный фактор сердечно-сосудистого риска

Прогностическое значение показателей артериальной жесткости при оценке кардиометаболического риска у пациентов с ожирением

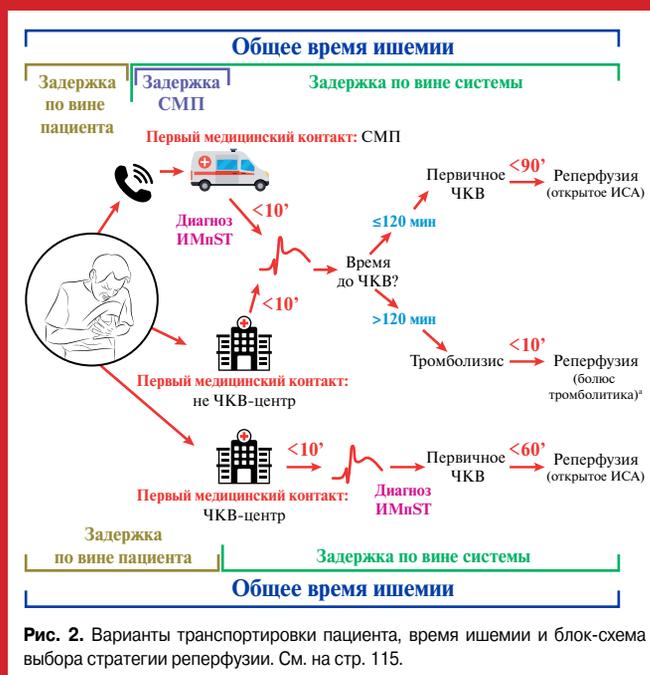
Клинические особенности пациентов, перенесших инфаркт миокарда с ревазуляризацией, в зависимости от исходного статуса ожирения

Взаимосвязь факторов воспаления и метаболических параметров при ожирении у пациентов с артериальной гипертензией высокого и очень высокого риска

Факторы риска рестеноза коронарных артерий после стентирования у женщин с ожирением в период менопаузы

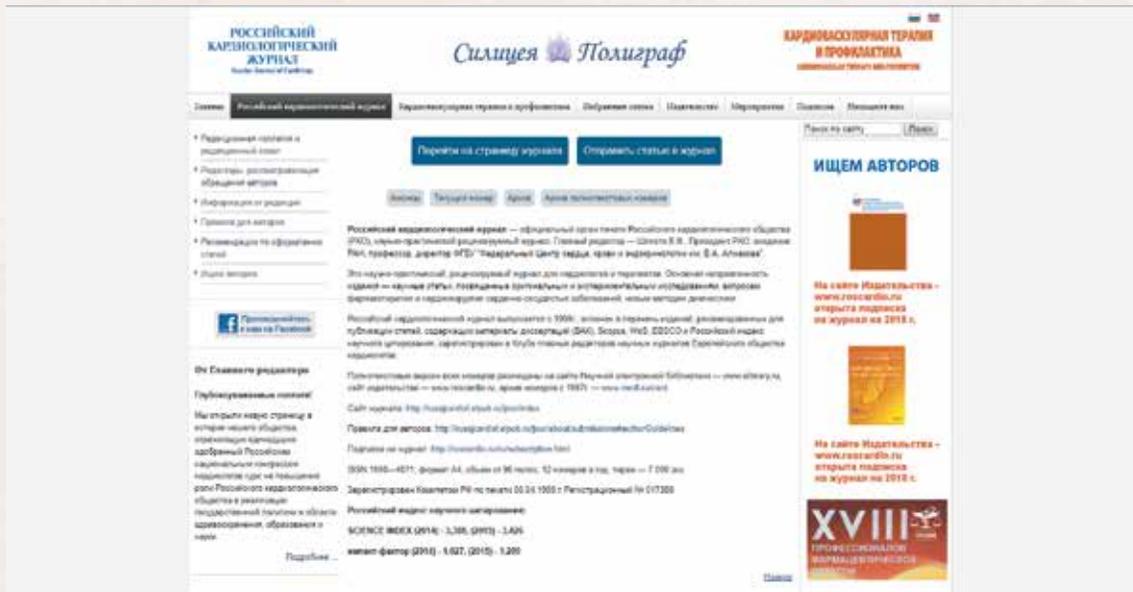
В ФОКУСЕ:

Ожирение, сахарный диабет, сердечно-сосудистый риск

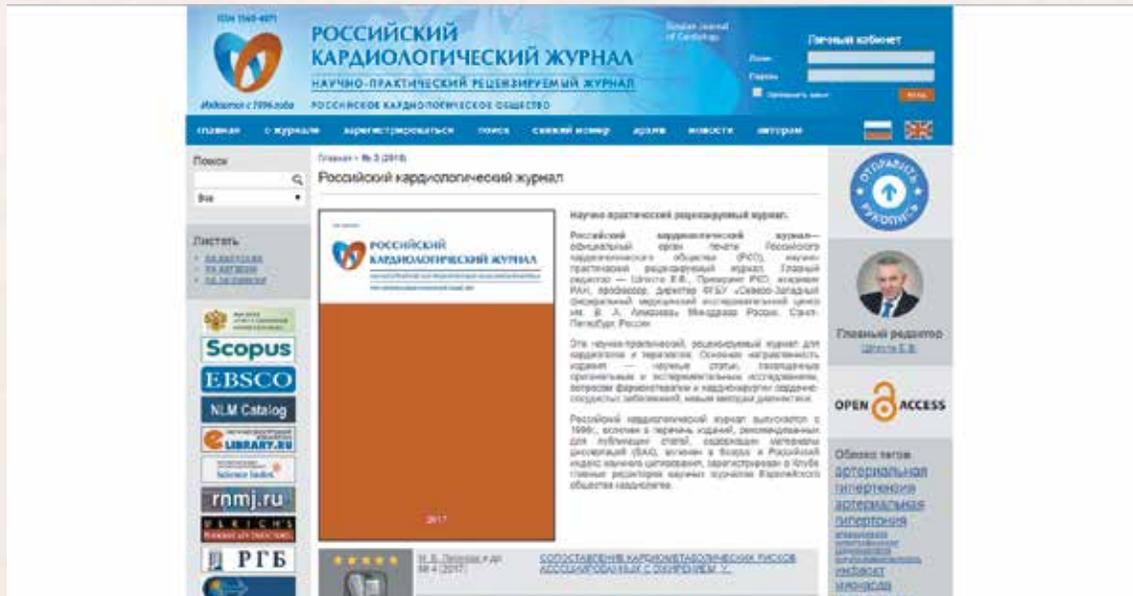


2007	2008	2009	2010	2011	2012
72,0	72,0	72,0	72,0	72,0	72,0
58,0	58,0	58,0	58,0	58,0	58,0
0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0

Уважаемые читатели!



Сайт Издательства с панелью перехода на новый сайт:
<http://roscardio.ru/ru/russian-journal-of-cardiology.html>

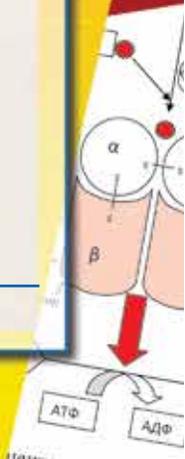


Новый сайт журнала, созданный на базе специализированной редакторской платформы:
<http://russjcardiol.elpub.ru/jour/index>

Темы номеров журнала в 2018 году

1 — острая и хроническая сердечная недостаточность, 2 — миокардиты, клапанные и некоронарогенные заболевания, 3 — ишемическая болезнь сердца, 4 — артериальная гипертензия, 5 — метаболический синдром, сахарный диабет, 6 — эпидемиология и профилактика сердечно-сосудистых заболеваний, 7 — аритмии, 8 — атеросклероз, атеротромбоз и их осложнения, 9 — номер конгресса, психосоциальные факторы риска ССЗ, 10 — кардиогенетика, 11 — интервенционная кардиология и кардиохирургия, 12 — методы исследования в кардиологии.

Журнал находится в открытом доступе





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) 1,308

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

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

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

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

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

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

Отдел распространения Гусева А. Е.
e-mail: 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

© Российский кардиологический журнал

Лицензия на шрифты №180397 от 21.03.2018

РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

№ 23 (5) 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)

Дуляков Д. В. (Самара)

Караськов А. М. (Новосибирск)

Колтаков Е. В. (Москва)

Концевая А. В. (Москва)

Лебедев Д. С. (Санкт-Петербург)

МЕЖДУНАРОДНЫЙ РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Карлен Адамян (Армения)

Стефан Анкер (Германия)

Салим Беркинбаев (Казахстан)

Владимир Габинский (США)

Рихард Чешка (Чешская республика)

Роберто Феррари (Италия)

Жан Шарль Фрушар (Франция)

Владимир Коваленко (Украина)

Равшанбек Курбанов (Узбекистан)

Адрес Редакции:

115478, Москва, а/я 509

e-mail: cardiojournal@yandex.ru

Шляхто Е. В. (Санкт-Петербург)

Лопатин Ю. М. (Волгоград)

Мареев В. Ю. (Москва)

Недошивин А. О. (Санкт-Петербург)

Оганов Р. Г. (Москва)

Ревизивили А. Ш. (Москва)

Скибицкий В. В. (Краснодар)

Таратухин Е. О. (Москва)

Чазова И. Е. (Москва)

Чумакова Г. А. (Барнаул)

Шальнова С. А. (Москва)

Якушин С. С. (Рязань)

Чумакова Г. А. (Барнаул)

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)

Першуков И. В. (Воронеж)

Протасов К. В. (Иркутск)

Тюрина 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



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) 1,308

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

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

Submit a manuscript:
www.russjcardiol.elpub.ru

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

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

Distribution department Guseva Anna
e-mail: 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

© Russian Journal of Cardiology

Font's license №180397 or 21.03.2018

RUSSIAN JOURNAL OF CARDIOLOGY

№ 23 (5) 2018

founded in 1996

EDITOR-IN-CHIEF

ASSOCIATE EDITORS

Alekyan B. G. (Moscow)
At'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)
Kozjolova N. A. (Perm)
Konradi A. O. (St-Petersburg)
Kryukov N. N. (Samara)

EXECUTIVE EDITOR OF THE ISSUE

SENIOR EDITOR

EXECUTIVE SECRETARY

MANAGING EDITORS

ADVISORY BOARD

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

INTERNATIONAL ADVISORY BOARD

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

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

Shlyakhto E. V. (St-Petersburg)

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

Chumakova G. A. (Barnaul)

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

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

Обращение к читателям	5	Address to the readers
НОВОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ		CLINICAL MEDICINE NEWS
Обзор зарубежных новостей клинической медицины	6	Clinical medicine updates: a review of international news
ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ		EDITORIAL
Чумакова Г. А., Кузнецова Т. Ю., Дружилов М. А., Веселовская Н. Г. Висцеральное ожирение как глобальный фактор сердечно-сосудистого риска	7	Chumakova G. A., Kuznetsova T. Yu., Druzhilov M. A., Veselovskaya N. G. Visceral adiposity as a global factor of cardiovascular risk
ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ		ORIGINAL ARTICLES
Дружилова О. Ю., Дружилов М. А., Кузнецова Т. Ю. Прогностическое значение показателей артериальной жесткости при оценке кардиометаболического риска у пациентов с ожирением	15	Druzhilova O. Yu., Druzhilov M. A., Kuznetsova T. Yu. Predictive significance of arterial stiffness parameters in evaluation of cardiometabolic risk in obesity patients
Чумакова Г. А., Покутнев А. П., Веселовская Н. Г. Клинические особенности пациентов, перенесших инфаркт миокарда с реваскуляризацией, в зависимости от исходного статуса ожирения	21	Chumakova G. A., Pokutnev A. P., Veselovskaya N. G. Clinical specifics of patients state after revascularized myocardial infarction, depending on the baseline obesity status
Кологривова И. В., Кошельская О. А., Сулова Т. Е., Винницкая И. В., Кравченко Е. С., Трубачева О. А. Взаимосвязь факторов воспаления и метаболических параметров при ожирении у пациентов с артериальной гипертонией высокого и очень высокого риска	27	Kologrivova I. V., Koshelskaya O. A., Suslova T. E., Vinnitskaya I. V., Kravchenko E. S., Trubacheva O. A. Interplay of inflammation and metabolic factors in comorbid obesity and arterial hypertension of high and very high risk
Осипова Е. С., Веселовская Н. Г., Чумакова Г. А., Елыкомов В. А. Факторы риска рестеноза коронарных артерий после стентирования у женщин с ожирением в период менопаузы	34	Osipova E. S., Veselovskaya N. G., Chumakova G. A., Elykomov V. A. Risk factors of coronary arteries restenosis after stenting in postmenopausal women with obesity
Сумин А. Н., Безденежных Н. А., Безденежных А. В., Осокина А. В., Кузьмина А. А., Груздева О. В., Барбараш О. Л. Предоперационный статус и госпитальные осложнения коронарного шунтирования у пациентов с предиабетом и сахарным диабетом 2 типа	40	Sumin A. N., Bezdenezhnykh N. A., Bezdenezhnykh A. V., Osokina A. V., Kuzmina A. A., Gruzdeva O. V., Barbarash O. L. Pre-surgery status and in-hospital complications of coronary bypass grafting in prediabetes and type 2 diabetes patients
Кушнаренко Н. Н., Медведева Т. А., Говорин А. В., Мишко М. Ю. Роль изменений жирнокислотного состава мембран эритроцитов в формировании нарушений кардиогемодинамики у больных подагрой с синдромом инсулинорезистентности	49	Kushnarenko N. N., Medvedeva T. A., Govorin A. V., Mishko M. Yu. The role of fatty acid contents of erythrocytes membranes in cardiohemodynamics disorder in gout patients with insulin resistance syndrome
Сергиенко В. А., Сегин В. Б., Сергиенко А. А. Влияние омега-3 полиненасыщенных жирных кислот на циркадные ритмы вариабельности ритма сердца при сахарном диабете 2 типа и сердечной автономной нейропатии	56	Serhiyenko V. A., Segin V. B., Serhiyenko A. A. Effects of omega-3 polyunsaturated fatty acids on the circadian rhythm of heart rate variability parameters in patients with type 2 diabetes mellitus and cardiovascular autonomic neuropathy
Осипова И. В., Стародубова Ю. Н., Антропова О. Н. Прогнозирование мультифокального атеросклероза у женщин с ревматоидным артритом	61	Osipova I. V., Starodubova Yu. N., Antropova O. N. Prediction of multifocal atherosclerosis in women with rheumatoid arthritis

МНЕНИЕ ПО ПРОБЛЕМЕ

Подзолков В. И., Тарзиманова А. И.
 Фиксированные комбинации в лечении артериальной гипертензии: новые возможности

68 Podzolkov V. I., Tarzimanova A. I.
 Fixed combinations in arterial hypertension treatment: novel opportunities

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Цыганкова О. В., Калинина Е. М., Латынцева Л. Д., Воевода М. И.
 Успешный опыт коррекции рефрактерной артериальной гипертензии и морбидного ожирения у пациента с синдромом обструктивного апноэ сна тяжелой степени

74 Tsygankova O. V., Kalinina E. M., Latyntseva L. D., Voevoda M. I.
 Successful correction of refractory arterial hypertension and morbid obesity in patient with severe obstructive apnea syndrome

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

Гриценко О. В., Чумакова Г. А., Шевляков И. В., Трубина Е. В.
 Механизмы развития сердечной недостаточности при ожирении

81 Gritsenko O. V., Chumakova G. A., Shevlyakov I. V., Trubina E. V.
 The mechanisms of heart failure development in obesity

Аронов Д. М., Бубнова М. Г.
 Роль пульс-урежающей терапии в дополнительном улучшении клинических эффектов реваскуляризации миокарда у больных ишемической болезнью сердца со стабильной стенокардией

87 Aronov D. M., Bubnova M. G.
 The role of pulse reduction therapy in additional improvement of clinical effects of myocardial revascularization in coronary heart disease stable angina patients

Абдуллаев А. А., Ибрагимова И. Б., Исламова У. А., Гафурова Р. М., Байтемирова Н. Н.
 Торасемид в профилактике прогрессирования митральной регургитации и хронической сердечной недостаточности в постинфарктном периоде

97 Abdullaev A. A., Ibragimova I. B., Islamova U. A., Gafurova R. M., Baytemirova N. N.
 Torasemide in prevention of mitral regurgitation and chronic heart failure worsening in postinfarction period

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Рабочая группа по ведению пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST Европейского общества кардиологов (ЕОК)
 Рекомендации ЕОК по ведению пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST 2017

103 The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC)
 2017 ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation

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

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

Глубокоуважаемые коллеги!

Перед вами очередной тематический номер Российского кардиологического журнала, посвященный сердечно-сосудистым рискам (ССР) системных метаболических нарушений, таких как ожирение и сахарный диабет. По результатам эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ в России ожирение заняло третью позицию после дислипидемии и гипертонии как фактор ССР. Такие же закономерности наблюдаются во всем мире. Это стало причиной пристального внимания кардиологов к проблемам, ассоциированным с ожирением.

Ожирение признается одной из ведущих причин развития хронической сердечной недостаточности, артериальной гипертонии, фибрилляции предсердий, мультифокального атеросклероза. Особую роль в этих процессах играет висцеральная жировая ткань и ее нейрогуморальная активность. Поэтому передовая статья журнала посвящена висцеральному ожирению как глобальному фактору ССР. В статье обсуждаются механизмы повышения ССР при ожирении, методы диагностики различных фенотипов ожирения. Важным разделом данной статьи является попытка предложить методику стратификации ССР, ассоциированного с ожирением. Ведь существующие стратификационные шкалы не включают ожирение, соответственно, оно не учитывается в должной степени при разработке профилактических программ.

В журнале опубликованы результаты оригинальных исследований и обзоры литературы, посвященные изучению причинно-следственных связей ожирения и сердечной недостаточности, артериальной гипертонии, потери эластичных свойств сосудов,



атеросклероза и рестенозов коронарных артерий после чрескожных коронарных вмешательств, а также исследование по изучению особенностей инфаркта миокарда у больных с ожирением.

В отдельном исследовании представлены важные данные о взаимосвязи подагры, инсулинорезистентности и ССР, в другом — показана необходимость диагностики ранних метаболических нарушений у пациентов с ишемической болезнью сердца при подготовке к проведению аортокоронарного шунтирования и их коррекции, что может снизить риск операционных осложнений.

В журнале много интересных публикаций и на другие темы, что позволит вам, уважаемые коллеги, получить массу профессионального удовольствия при их прочтении.

Благодарим всех авторов за актуальные, интересные, глубокие исследования и всех читателей за интерес к нашему журналу.

д.м.н., профессор
Чумакова Галина Александровна

ОБЗОР ЗАРУБЕЖНЫХ НОВОСТЕЙ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

Авторы Maune, et al. (США) провели изучение того, как законодательное запрещение курения влияет на сердечно-сосудистую заболеваемость. Получены данные исследования CARDIA, включившего 3783 участников в период 1995–2015гг. Их медицинские данные были объединены с местом проживания (штат, населённый пункт) относительно запретов на курение. За 20 лет наблюдения 80% участников жили на территориях, где запрещено курение в ресторанах и кафе, 67% — в барах, 65% — на рабочем месте. Показано, что шанс развития сердечно-сосудистого события, соответственно, составляет 0,75; 0,76; 0,54; а также 0,58 в случае всех трёх локализаций. Таким образом, запрет курения положительно сказывается на долгосрочном риске развития сердечно-сосудистой патологии, а наиболее эффективен на рабочем месте.

(По данным: *Circulation*, 2018)

Лица с семейной гиперхолестеринемией имеют более высокий риск развития инфаркта миокарда, особенно, в возрасте 25–39 лет. Mundal, et al. в Норвегии провели исследование данных почти 6 тыс. пациентов с семейной генетически подтверждённой гиперхолестеринемией, но без предшествующего инфаркта миокарда и установленной коронарной болезни сердца. Наиболее высокой сравнительная частота развития инфаркта миокарда была в возрастной группе 25–39 лет: отношение к контролю 7,5 у мужчин и 13,6 у женщин. Отношение снижается с возрастом, достигая 0,9 у мужчин и 1,8 у женщин к 70–79 годам. То же относится к коронарной болезни сердца.

(По данным: *Heart BMJ*, 2018)

Особенности активации макрофагов, регулируемые микро-РНК, позволяют менять их функционирование в очаге атеросклероза: снижать активность воспаления, улучшать поглощение холестерина. Wei, et al. изучали влияние на функцию макрофагов белка *Dicer*, регулирующего работу микро-РНК. Показано в лаборатории, что данный белок играет атеропротективную роль, координируя обмен липидов и воспалительный ответ благодаря улучшению утилизации митохондриями жирных кислот. Это может иметь значение для терапевтического использования.

(По данным: *Circulation*, 2018)

К вопросу применения антагонистов минералокортикоидных рецепторов при остром инфаркте миокарда обращаются Veugui, et al. Они провели мета-анализ исследований, в которых пациентам со STEMI назначался либо перорально эплеренон, либо болус канреноата калия с последующим приёмом спиронолактона перорально, либо плацебо. Всего было включено около 2,3 тыс. пациентов, наблюдение длилось 188 дней (медиана). В группах с антагонистами альдостерона в сравнении с только стандартной терапией STEMI отношение

рисков конечных точек (смерть от всех причин; успешная реанимация) было 0,31; имелись тренды к меньшему числу случаев сердечно-сосудистой смерти и фибрилляции желудочков в группах антагонистов альдостерона.

(По данным: *Heart BMJ*, 2018)

Китайские авторы сообщают о трендах ожирения среди детей и подростков в Китае. Используя данные 2011 и 2015гг, с числом участников 1,5 тыс. в 15 провинциях, Zhang, et al. пришли к выводу, что среди детей тренд ожирения и избыточной массы тела стабилизировался; у подростков, тем не менее, он продолжает расти.

(По данным: *BMC Public Health*, 2018)

Авторы из Швеции изучили влияние потребления орехов на риски развития некоторых сердечно-сосудистых заболеваний. Larsson, et al. включили данные 61364 лиц, наблюдение за которыми длилось 17 лет. Показано, что потребление орехов обратно связано с частотой развития инфаркта миокарда, сердечной недостаточности, фибрилляции предсердий и аневризмы брюшной аорты. После многофакторной регрессии оставшиеся достоверными связи включили линейную ассоциацию с фибрилляцией предсердий и нелинейную — с сердечной недостаточностью. Чем больше потреблялось орехов, тем ниже было многофакторное отношение рисков: 0,97 для потребления орехов 1–3 раза в месяц, 0,88 для 1–2 раз в неделю, 0,82 для ≥ 3 раз в неделю.

(По данным: *Heart BMJ*, 2018)

Lindahl, et al. обращаются к проблеме адекватности фиксированных доз пероральных прямых антикоагулянтов (апиксабана, дабигатрана, ривароксабана, эдоксабана). При помощи высокоточной хроматографии они провели анализ сывороточных концентраций препаратов у 345 пациентов, получающих данные препараты. Стандартное отклонение концентраций ото дня ко дню колебалось в диапазоне 3,3%–10%. Метод не был достаточно точен по отношению к эдоксабану. Авторы заключают, что разработанный ими подход к определению концентраций препаратов можно применять в клинике для контроля.

(По данным: *Ther Drug Monit*)

Авторы Kirhmajer, et al. обращаются к вопросу возможного взаимодействия тикагрелора и розувастатина. Описано 8 случаев тяжёлого рабдомиолиза при сочетанном их применении. Авторы отмечают ряд аллелей, которые могут способствовать не только взаимодействию двух этих препаратов, но также амиодарона и ингибиторов протонной помпы. На взаимодействие, кроме фармакогенетических аспектов, влияют пожилой возраст, полипрагмазия, почечная недостаточность.

(По данным: *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2018)

ВИСЦЕРАЛЬНОЕ ОЖИРЕНИЕ КАК ГЛОБАЛЬНЫЙ ФАКТОР СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА

Чумакова Г. А.¹, Кузнецова Т. Ю.², Дружилов М. А.³, Веселовская Н. Г.^{1,4}

Ожирение становится одним из основных факторов риска развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний. Ассоциация высоких значений индекса массы тела с общей и сердечно-сосудистой смертностью подтверждается результатами мета-анализов многочисленных проспективных исследований. С другой стороны, две наиболее глобальные проблемы, касающиеся данной взаимосвязи, — «парадокс ожирения» и гетерогенность фенотипов ожирения в отношении кардиометаболического риска, вызвали многочисленные дискуссии по вопросам прогностического влияния избыточной массы тела и ожирения и целесообразности их коррекции у пациентов в рамках вторичной профилактики. Сегодня стал очевидным факт максимальной роли в увеличении риска при ожирении определенного характера распределения жировой ткани, преобладания висцерального жира, морфологических изменений висцеральной жировой ткани в рамках процессов ремоделирования и воспаления с последующим развитием ее дисфункции. В данной статье дается оценка этиопатогенетической роли висцеральной жировой ткани в кардиоваскулярном континууме, приводится обзор методов верификации висцерального ожирения, а также предлагается концепция стратификации кардиоваскулярного риска, ассоциированного с ожирением, в широкой клинической практике.

Российский кардиологический журнал 2018; 23 (5): 7–14
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-5-7-14>

Ключевые слова: висцеральное ожирение, висцеральная жировая ткань, сердечно-сосудистый риск.

¹ФГБОУ ВО Алтайский государственный медицинский университет Минздрава России, Барнаул; ²ФГБОУ ВО Петрозаводский государственный университет, Петрозаводск; ³Медико-санитарная часть Управления ФСБ России по Республике Карелия, Петрозаводск; ⁴КГБУЗ Алтайский краевой кардиологический диспансер, Барнаул, Россия.

Чумакова Г. А. — д.м.н., профессор кафедры терапии и общей врачебной практики, Кузнецова Т. Ю. — д.м.н., зав. кафедрой факультетской терапии, фтизиатрии, инфекционных болезней и эпидемиологии медицинского института, Дружилов М. А. * — к.м.н., начальник терапевтического отделения стационара, Веселовская Н. Г. — д.м.н., доцент кафедры терапии и общей врачебной практики, зав. кардиологическим отделением № 4.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
drmark1982@mail.ru

ВЖД — висцеральные жировые депо, ВЖТ — висцеральная жировая ткань, ИМТ — индекс массы тела, ОТ — окружность талии, ПЖК — подкожно-жировая клетчатка, СЖК — свободные жирные кислоты, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССР — сердечно-сосудистый риск, ЭЖТ — эпикардиальная жировая ткань.

Рукопись получена 13.03.2018

Рецензия получена 15.03.2018

Принята к публикации 22.03.2018

VISCERAL ADIPOSITY AS A GLOBAL FACTOR OF CARDIOVASCULAR RISK

Chumakova G. A.¹, Kuznetsova T. Yu.², Druzhilov M. A.³, Veselovskaya N. G.^{1,4}

Obesity becomes one of the main risk factors of development and progression of cardiovascular diseases. Association of the high values of body mass index with overall and cardiovascular mortality is confirmed by the results of meta-analyses of multiple prospective studies. On the other hand, the two most global problems of this relationship — “obesity paradox” and heterogeneity of obesity phenotypes by cardiometabolic risk, released multiple discussions on the issues of predictive value of body overweight and obesity, and worth of correction in patients under the secondary prevention framework. Nowadays, the fact became obvious that maximum role in the risk raise plays a specific type of adipous tissue, and morphological changes in visceral adipous tissue within the processess of remodeling and inflammation, with further dysfunction. In the article, an assessment provided of the ethiopathogenetic role of visceral adipous tissue in cardiovascular

continuum; a review provided of the verification approaches to visceral obesity, and a strategy proposed for cardiovascular risk stratification in association with obesity, in a broad clinical framework.

Russ J Cardiol 2018; 23 (5): 7–14
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-5-7-14>

Key words: visceral obesity, visceral adipous tissue, cardiovascular risk.

¹Altai State Medical University of the Ministry of Health, Barnaul; ²Petrozavodsk State University, Petrozavodsk; ³Medical-sanitary Institution of the FSS in Karelia Republic, Petrozavodsk; ⁴Altai Kray Cardiological Dispensary, Barnaul, Russia.

В большинстве стран мира ожирение сегодня становится одним из основных факторов риска развития и прогрессирования хронических неинфекционных заболеваний [1], что во многом обусловлено постоянно растущими показателями его распространенности [2]. При этом в структуре нозологических единиц, ассоциированных с наличием избыточной массы тела и ожирения, лидирует кардиоваскулярная патология: из ежегодных четырёх миллионов смертей в мире, связанных с высоким индексом массы тела (ИМТ), более двух третей являются случаями сердечно-сосудистой смерти [3].

Российскую Федерацию, характеризующуюся высокой частотой встречаемости основных факторов сердечно-сосудистого риска (ССР), среди которых ожирение занимает лидирующую третью позицию (29,7% по данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ 2012-2013гг [4]), отличает высокий показатель сердечно-сосудистой смертности, превышающий более чем в 2,5 раза аналогичный в странах Евросоюза, что определяет одну из главных задач национальной системы здравоохранения — профилактику сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и их осложнений, направленную на предупреждение,

своевременное выявление и коррекцию модифицируемых факторов риска [5].

Роль высоких значений ИМТ как фактора ССР [6] определяется результатами мета-анализов многочисленных проспективных исследований, демонстрирующих наличие J-образной ассоциации данного показателя с общей и сердечно-сосудистой смертностью с минимальным уровнем последних в диапазоне от 20,0 (22,5) кг/м² до 25 кг/м² [7, 8]. С другой стороны, сегодня четко обозначились две наиболее глобальные проблемы, касающиеся данной взаимосвязи, — проблема “парадокса ИМТ” [9] и проблема гетерогенности фенотипов ожирения в отношении кардиометаболического риска [10], вызвавшие появление многочисленных дискуссий по вопросам прогностического влияния избыточной массы тела и ожирения и целесообразности их коррекции у лиц с ССЗ в рамках вторичной профилактики.

Вместе с тем, данные феномены дали мощный стимул для проведения дополнительных экспериментальных и клинических исследований, анализирующих патофизиологические механизмы ассоциации ожирения и ССЗ, результатами которых являются новые концепции нормального и патологического веса с учетом различных показателей оценки жировой и безжировой ткани, метаболических процессов, уровня кардиореспираторного фитнеса и имеющейся патологии органов и систем [11].

Все более отчетливо мы начинаем понимать, что ИМТ не должен иметь определяющего значения при верификации ожирения, а риск-стратификация на основании только данного показателя, особенно у лиц с хроническими ССЗ, является недостаточной для всесторонней оценки вероятности развития обусловленных ожирением состояний, заболеваний, их осложнений и исходов [12]. Становится очевидным факт максимальной роли в увеличении кардиометаболического риска при ожирении определенного характера распределения жировой ткани, преобладания висцерального жира, морфологических изменений висцеральной жировой ткани (ВЖТ) в рамках процессов ремоделирования и воспаления с последующим развитием ее дисфункции [13].

Конечным же результатом проводимых исследований должна стать единая риск-стратификационная парадигма, в основу которой будет заложена наиболее оптимальная классификация ожирения с точки зрения влияния на развитие и прогрессирование ССЗ и оценки индивидуального ССР.

В данной статье дается оценка этиопатогенетической роли ВЖТ в кардиоваскулярном континууме, приводится обзор методов верификации висцерального ожирения, а также предлагается концепция стратификации кардиоваскулярного риска, ассоциированного с ожирением, в широкой клинической практике.

ВЖТ и висцеральное ожирение как этиопатогенетическая основа формирования высокого кардиоваскулярного риска

Структурно-функциональные характеристики жировой ткани, определяющие способность поддерживать гомеостаз жирового обмена, с точки зрения патофизиологии являются гораздо более важным фактором, чем ее общее количество [9].

Клеточный состав белой жировой ткани, из которой состоит как подкожно-жировая клетчатка (ПЖК), так и ВЖТ, включает преадипоциты, адипоциты и стромальный сосудистый комплекс, представленный фибробластами, эндотелиальными и гладкомышечными клетками, а также иммунными клетками — макрофагами-резидентами. Внеклеточный матрикс белой жировой ткани состоит из структурных белков, преимущественно коллагена и фибронектина, обеспечивающих ее нормальную архитектуру [14].

Помимо депонирования запасов энергии в виде триглицеридов и мобилизации свободных жирных кислот (СЖК) белая жировая ткань обеспечивает регуляцию сосудистого, метаболического и иммунного гомеостаза. При этом важно понимать, что нейрогуморальная активность характерна прежде всего для адипоцитов ВЖТ, которая в отличие от ПЖК богаче иннервирована и имеет более широкую сеть капилляров [15]. Адипоциты висцерального жира вырабатывают более 250 адипокинов, участвующих в рамках аутокринных, паракринных или эндокринных механизмов в многочисленных метаболических процессах, системных и локальных воспалительных реакциях, тромбообразовании и атерогенезе, регуляции артериального давления (АД) и функции различных органов и тканей [16].

Висцеральные адипоциты имеют также более высокую плотность β -адренорецепторов, кортикостероидных и андрогенных рецепторов, и в то же время характеризуются более низкой активностью α_2 -адренорецепторов и рецепторов к инсулину, что определяет высокую чувствительность ВЖТ к липолитическому действию гормонов, сопровождающемуся выделением большого количества СЖК, и, наоборот, низкую чувствительность к антилиполитическому действию инсулина. Избыточное количество СЖК может приводить к липотоксическому поражению органов, прежде всего сердца, снижению связывания инсулина гепатоцитами и развитию инсулинорезистентности [17].

Эти различия структурно-функциональных свойств ПЖК и ВЖТ, среди которых следует еще отметить и низкую способность к гиперплазии последней, определяют совершенно противоположные по характеру процессы экспансии жировой ткани при избыточном поступлении энергоресурсов: “здоровая” гиперплазия адипоцитов ПЖК и “патологическая” гипертрофия адипоцитов ВЖТ [17].

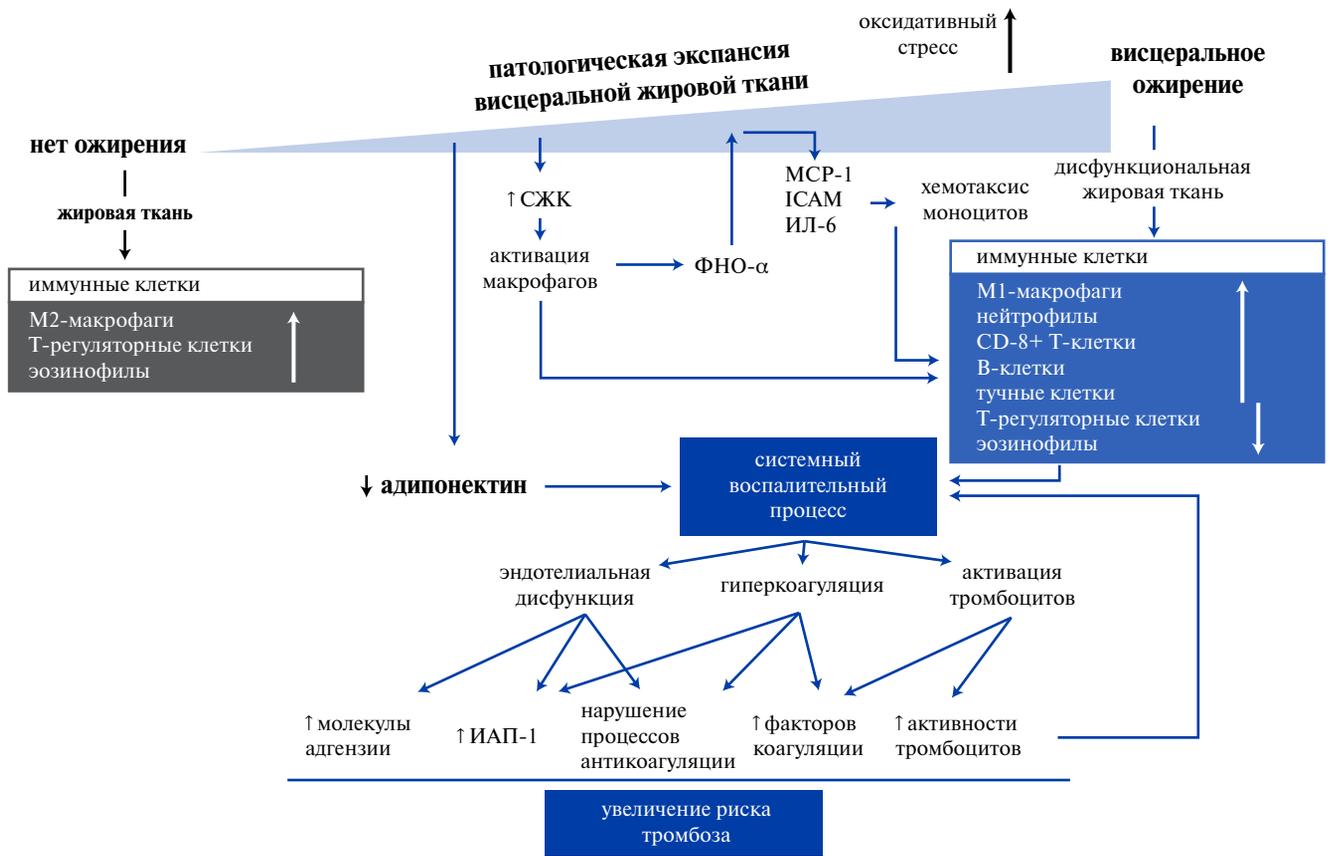


Рис. 1. Атеротромботический риск, ассоциированный с висцеральным ожирением [адапт. 24].

Сокращения: ICAM — молекула клеточной адгезии, MCP-1 — моноцитарный хемотаксический фактор 1, ИАП-1 — ингибитор активатора плазминогена 1, ИЛ-6 — интерлейкин 6, СЖК — свободные жирные кислоты, ФНО-α — фактор некроза опухоли альфа.

Причины развития того или иного характера преобладания белой жировой ткани (подкожно-жирового или висцерального) в случае положительного энергобаланса окончательно не ясны. Факторами, ассоциированными с аккумуляцией триглицеридов преимущественно в ВЖД, являются пол, возраст, этническая принадлежность, уровень физической активности, особенности питания, генетическая предрасположенность, различные нейроэндокринные нарушения в сочетании с неадекватным ответом организма на стресс [18]. Результаты новых исследований доказывают, что висцеральное ожирение представляет собой состояние дисбаланса нейрогуморальных систем организма, дефицита функциональных форм натрийуретических пептидов и адипонектина, а также селективной инсулино-, лептино- и адипонектинрезистентности [19, 20].

В свою очередь, гипертрофия и, как следствие, гипоксия висцеральных адипоцитов являются теми ключевыми звеньями, запускающими процессы ремоделирования и дисфункции ВЖТ, критерии которых на тканевом, клеточном и молекулярном уровнях представлены высокой степенью фиброза экстрацеллюлярного матрикса и инфильтрацией

M₁-макрофагами, нарушением процессов захвата и высвобождения свободных жирных кислот, ангиогенеза и “коричневения” белых адипоцитов, активацией медленно прогрессирующего воспаления и патологическим секреторным профилем адипоцитов, заключающимся в гиперсекреции провоспалительных, проатерогенных и протромбогенных адипокинов и снижении продукции адипонектина [9, 21].

Именно дисфункциональная ВЖТ в составе увеличенных ВЖД, сопровождающаяся дисадипокинемией, с этиопатогенетической точки зрения имеет определяющее значение в формировании “метаболически нездорового” фенотипа ожирения, феномена “липотоксичности” и органной дисфункции, высокого атеротромботического риска (рис. 1), приводящих в конечном итоге к развитию обусловленных ожирением ССЗ и их осложнений [22–24].

Данный вывод основывается и на результатах проспективных наблюдательных исследований, в которых визуализация абдоминальной жировой ткани проводилась с использованием спиральной компьютерной и магнитно-резонансной томографии, позволяющих дать точную количественную оценку ВЖТ. Было показано, что избыток именно последней

и увеличенное ее отношение к ПЖК ассоциированы с развитием метаболических нарушений и артериальной гипертензии, с процессами кардиоваскулярного ремоделирования, а также риском сердечно-сосудистой и общей смертности [25-28].

В связи с этим становится понятно, что основой и, соответственно, главным верифицирующим критерием метаболического синдрома при его рассмотрении с позиции кластера факторов, объединенных единым этиопатогенезом, является висцеральное ожирение [29], диагностика которого с помощью доступного в клинической практике метода прямой визуализации позволила бы стать метаболическому синдрому самостоятельной диагностической моделью с четкими критериями и классификационными признаками — синдромом висцерального ожирения [30]. Принятие данной концепции позволит разработать комплекс как фармакологических, так и немедикаментозных методов нормализации метаболизма и блокирования липотоксических эффектов для профилактики развития ССЗ, среди которых основными должны стать вмешательства, направленные на редукцию висцерального ожирения [31].

Возрастающий интерес к изучению ВЖТ привел к появлению многочисленных исследований, анализирующих свойства различных ВЖД, в том числе эктопических (эпикардиального, периваскулярного, ренального и других) [32]. Продемонстрированные взаимосвязи между их выраженностью и метаболическими нарушениями, показателями системного воспалительного статуса и нейрогуморальной активности висцерального жира, параметрами кардиоваскулярного ремоделирования, а также частотой различных сердечно-сосудистых осложнений, являющиеся, в первую очередь, отражением единых этиопатогенетических механизмов, характерных для висцерального ожирения в целом, а также, наиболее вероятно, служащие доказательством наличия системных эффектов эктопических ВЖД, позволили выдвинуть гипотезу, что не ожирение как таковое в целом, а аккумулированная эктопическая ВЖТ является причиной увеличения ССР [33].

Наиболее изученным на сегодняшний день эктопическим ВЖД с точки зрения наличия ассоциации с ССЗ и их осложнениями является эпикардиальное, чему способствовало в большей степени наличие возможности его ультразвуковой оценки [34]. Максимальный интерес представляют результаты исследований, доказавших вклад эпикардиальной жировой ткани (ЭЖТ) в развитие и прогрессирование коронарного атеросклероза и ишемической болезни сердца посредством увеличения уровней провоспалительных адипокинов и цитокинов, индукции последними миграции клеток воспаления в стенки коронарных артерий, приводящих к активации воспалительного процесса, нестабильности атероскле-

ротической бляшки вследствие апоптоза и неоваскуляризации, нарушению баланса между оксидом азота, эндотелином-1 и продукцией супероксида, вазоконстрикции и повреждению интимы [35].

Кроме того, в целом ряде работ была продемонстрирована ассоциация ЭЖТ с гипертрофией и фиброзом миокарда, доклиническим снижением диастолической и систолической функции левого желудочка, увеличением размеров, фиброзом и электрофизиологическим ремоделированием левого предсердия, возникновением и тяжестью фибрилляции предсердий, параметрами артериальной жесткости [36-39]. Перспективными направлениями изучения роли ЭЖТ становятся также исследования, рассматривающие количественные показатели выраженности эпикардиального ожирения в качестве независимого фактора риска сердечно-сосудистых осложнений [40], предиктора краткосрочного прогноза у пациентов с ишемической болезнью сердца, в том числе после коронарного стентирования [41].

Методы верификации висцерального ожирения

Необходимость верификации висцерального ожирения легла в основу своего рода “эволюции” подходов к оценке ожирения с позиции фактора риска, начавшейся с внедрения в клиническую практику косвенных показателей выраженности ВЖТ, характеризующих тип распределения жировой ткани [13].

Многочисленные эпидемиологические исследования и мета-анализы показали, что оценка окружности талии (ОТ) и ее отношения к окружности бедер превосходит прогностическую роль ИМТ, обеспечивая клинициста дополнительной информацией для риск-стратификации [42]. Пороговые же величины данных показателей с учетом пола и этнической принадлежности стали ассоциировать с абдоминальным или центральным ожирением, рассматриваемым в многочисленных рекомендациях экспертов как фактор ССР [6].

Дополнительно к антропометрическим методам изучались также различные расчетные индексы оценки выраженности ВЖТ и состояния чувствительности тканей к инсулину, в частности индекс висцерального ожирения, включающий показатели ИМТ, ОТ, уровни триглицеридов и холестерина липопротеинов высокой плотности [43].

Последующие исследования с использованием высокоразрешающих диагностических технологий (спиральная компьютерная и магнитно-резонансная томография) показали, что роль косвенных показателей оценки висцерального жиротложения может быть как переоценена, что приводит к гипердиагностике висцерального ожирения и ассоциированного с ним высокого ССР, так и ограничена вследствие повышенного содержания ВЖТ у лиц с их нормальными величинами [25-28], вследствие

чего прямая оценка абдоминальной ВЖТ является лучшим инструментом диагностики висцерального ожирения и, соответственно, лучшим предиктором нарушенной кардиоваскулярной морфологии и высокого ССР [32].

Однако, в настоящее время данные визуализирующие методики мало применимы в реальной клинической практике вследствие дороговизны, трудоемкости выполнения, необходимости специально обученного персонала, лучевой нагрузки на пациента в случае компьютерной томографии.

В связи с этим наибольшее внимание привлекает возможность ультразвуковой оценки выраженности как абдоминальной, так и эктопической ВЖТ. В частности, сонографически определяемые толщина абдоминальной ВЖТ и её отношение к толщине ПЖК, превышающее 2,5, тестируются в качестве критерия абдоминального висцерального ожирения [44].

Высокие значения коэффициентов корреляции показателей количественной оценки различных эктопических ВЖД с количеством абдоминального висцерального жира дали основание для использования их пороговых величин в качестве инструмента диагностики висцерального ожирения в целом [32]. Так, в качестве возможного критерия эпикардиального и висцерального ожирения сегодня предлагаются пороговые величины эхокардиографически определяемой толщины эпикардиального жира с учетом отдельных детерминант данного показателя (возраста пациентов): ≥ 5 мм для лиц моложе 45 лет, ≥ 6 мм для лиц 45-55 лет, ≥ 7 мм для лиц старше 55 лет [45].

Данные визуализирующие методики, продемонстрировавшие хорошую способность количественной оценки ВЖТ в различных ВЖД, могут претендовать на внедрение в широкую клиническую практику с включением в различные алгоритмы диагностики ожирения и стратификации связанного с ним кардиометаболического риска. При этом они должны быть стандартизованы, а пороговые значения показателей определены с учетом различных детерминант.

Стратификация кардиоваскулярного риска, ассоциированного с ожирением

Оценка ССР в рамках первичной профилактики ССЗ, как и оценка риска повторных сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с имеющейся патологией, является определяющим фактором при решении вопроса о необходимости проведения и объеме профилактических мероприятий.

Согласно действующим рекомендациям по кардиоваскулярной профилактике у асимптомных в отношении ССЗ лиц, и ожирение, диагностированное по ИМТ, и центральное ожирение, верифицированное на основании ОТ, рассматриваются в качестве факторов, увеличивающих исходно определенный риск по шкале SCORE [6].

Вместе с тем, новые “дефиниции” ожирения в соответствии с его ролью в кардиоваскулярном континууме у каждого конкретного индивидуума доказывают несостоятельность и ИМТ, и ОТ как основных прогностических инструментов [30].

В связи с этим, совершенствование риск-стратификации, в первую очередь, при исходно “невысоком” риске по шкале SCORE, представляется наиболее важной задачей, заключающейся в выделении среди всех лиц с повышенными значениями ИМТ и ОТ пациентов с “патологическим”, висцеральным ожирением для своевременного начала профилактических мероприятий, направленных на предотвращение развития или прогрессирования состояний и заболеваний, ассоциированных с ожирением.

Ранее предлагаемые методологические подходы к оценке кардиометаболического риска при ожирении, основанные, в частности, на шкале CMDS (Cardiometabolic Disease Staging) [46] или наличии состояний и заболеваний, ассоциированных с ожирением [47], не полностью решают обозначенную проблему, позволяя выделять в первую очередь лиц с вероятным “метаболически здоровым” ожирением (отрицательное прогностическое значение в отношении высокого риска) [48]. Более того, американские эксперты рассматривают последние не в качестве факторов кардиометаболического риска, а в качестве критериев, определяющих характер и интенсивность терапии, направленной на снижение веса [47].

В соответствии с этим, способным обеспечить лучшее прогнозирование риска методом, с этиопатогенетической точки зрения, является прямая оценка ВЖТ, верификация которой должна быть, по возможности, общедоступна, легко выполнима, воспроизводима, не требовать существенных временных и материальных затрат. Вышеперечисленным условиям наиболее отвечает ультразвуковая визуализация как абдоминального, так и эктопического (эпикардиального) ВЖД [32, 45].

Подводя итоги, на наш взгляд, при оценке ССР, обусловленного ожирением, должен быть использован многоуровневый, пошаговый подход (табл. 1).

Первоначальный диагноз ожирения (шаги 1-й и 2-й в табл. 1) должен базироваться на комплексе антропометрических индексов (ИМТ, ОТ и отношение ОТ к окружности бедер; наиболее целесообразно при ОТ в диапазоне 94-102 см у мужчин, 80-88 см у женщин). Дополнительная оценка выраженности жировой ткани различными методами, начиная от измерения толщины жировой складки до определения процентного содержания жировой и безжировой массы с помощью биоимпедансометрии или абсорбциометрии, будет наиболее актуальной у лиц с ИМТ в диапазоне 25,0-34,9 кг/м², а у пациентов с хроническими заболеваниями — и при нормальных значениях ИМТ для верификации саркопенического ожирения.

Таблица 1

Пошаговая стратегия диагностики ожирения и стратификации ассоциированного с ним сердечно-сосудистого риска

Шаг	Метод (инструмент)	Диагноз (величина ССР)
1	Оценка веса (ИМТ)	нормальный вес (18,5-24,9 кг/м ²), избыточный вес (25,0-29,9 кг/м ²), ожирение I-III степени (30,0-34,5 кг/м ² , 35,0-39,9 кг/м ² , 40,0 и более кг/м ²)
2	Оценка характера распределения жировой ткани или фенотипа ожирения (ОТ, ОТ/ОБ)	вероятное висцеральное (центральное) ожирение, подкожно-жировое (периферическое) ожирение
3 А	Оценка наличия абдоминального висцерального ожирения (сонографические толщина АВЖТ, АВЖТ/ПЖК; томографические площадь и объем АВЖТ, АВЖТ/ПЖК)	висцеральное ожирение (высокий ССР, в том числе для лиц со SCORE <5%)
3 Б	Оценка наличия эктопического висцерального ожирения (ТЭЖ или объем ЭЖТ)	эпикардиальное висцеральное ожирение (высокий ССР, в том числе для лиц со SCORE <5%)
4	Оценка наличия метаболических нарушений и артериальной гипертензии (параметры углеводного, жирового обмена, маркеры инсулинорезистентности, маркеры нейрогуморальной активности ВЖТ, маркеры воспалительного статуса, уровни систолического и диастолического АД)	синдром висцерального ожирения, I стадия (высокий ССР, в том числе для лиц со SCORE <5%)
5	Оценка наличия субклинического сердечно-сосудистого ремоделирования (параметры субклинических органических поражений)	синдром висцерального ожирения, II стадия (высокий/очень высокий ССР, в том числе для лиц со SCORE <5%)
6	Оценка наличия заболеваний, ассоциированных с ожирением (ССЗ, ХБП IV-V стадии)	синдром висцерального ожирения, III стадия (очень высокий ССР)

Сокращения: АВЖТ — абдоминальная висцеральная жировая ткань, АД — артериальное давление, ИМТ — индекс массы тела, ОБ — окружность бедер, ОТ — окружность талии, ПЖК — подкожно-жировая клетчатка, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССР — сердечно-сосудистый риск, ТЭЖ — толщина эпикардиального жира, ХБП — хроническая болезнь почек, ЭЖТ — эпикардиальная жировая ткань.

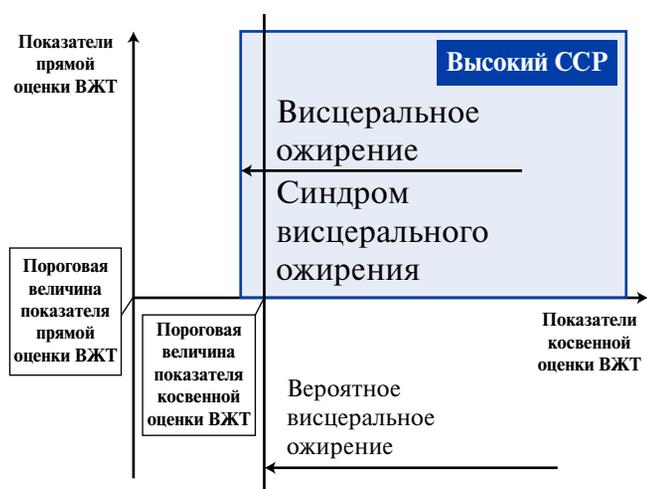


Рис. 2. Прогнозирование сердечно-сосудистого риска при ожирении и исходно “невысоком” риске по шкале SCORE с помощью прямой оценки висцеральной жировой ткани [адапт. 13].

Сокращения: ВЖТ — висцеральная жировая ткань, ССР — сердечно-сосудистый риск.

На этих этапах уже будут выделены лица с “вероятным висцеральным ожирением”, у которых прямая оценка выраженности ВЖТ в абдоминальном и/или эктопических ВЖД каким-либо визуализирующим методом в зависимости от возможностей конкретного медицинского учреждения (шаг 3-й А и Б в табл. 1) для верификации висцерального ожирения обеспечит клинициста информацией, необходимой для окончательного формирования стратегии диагностических и профилактических мероприятий.

Выявление метаболических нарушений и артериальной гипертензии (шаг 4-й в табл. 1) как в рамках существующих критериев метаболического синдрома (метаболические индексы первого уровня) [30], так и дополнительных показателей (маркеры инсулинорезистентности, нейрогуморальной активности ВЖТ, воспалительного статуса) позволит говорить о синдроме висцерального ожирения (первой стадии). В свою очередь, наличие висцерального ожирения или синдрома висцерального ожирения уже само по себе свидетельствует о более высоком сердечно-сосудистом риске по сравнению с исходно определенным по шкале SCORE (рис. 2) и является основанием для проведения профилактических мероприятий, направленных на снижение выраженности ВЖТ.

Вместе с тем, у пациентов, асимптомных в отношении ССЗ и с исходно “невысоким” риском по шкале SCORE, для объективизации высокого ССР нам представляется целесообразным сделать шаг в сторону скрининга субклинических органических поражений (шаг 5-й в табл. 1), в первую очередь, каротидного атеросклероза и аномально высокой артериальной жесткости, наличие которых будет соответствовать второй стадии синдрома висцерального ожирения и служить основанием для инициации профилактических мероприятий, направленных на возникновение клинически значимых ССЗ и их осложнений.

При формулировке диагноза “ожирение”, на наш взгляд, необходимо отражать все компоненты в соответствии с объемом выполненных диагностических

исследований, в том числе наличие ожирения (степень по ИМТ или процентное содержание жировой ткани при нормальных значениях ИМТ), характер фенотипа ожирения (“вероятное висцеральное” (центральное) или подкожно-жировое (периферическое)), наличие висцерального ожирения или синдрома висцерального ожирения с указанием всех составляющих и стадии последнего, величину ССР. Примерами диагнозов могут быть:

Ожирение II степени. Синдром висцерального ожирения, вторая стадия (стеноз устья правой внутренней сонной артерии 55%, повышение гликемии натощак, гипертриглицеридемия). Очень высокий ССР.

Ожирение (ИМТ 27,8 кг/м², жировая ткань 30%). Синдром висцерального ожирения, первая стадия (артериальная гипертензия I степени, дислипидемия IIв типа). Высокий ССР.

В заключении необходимо отметить, что разработка оптимальной классификации ожирения с точки

зрения его влияния на риск развития и прогрессирования хронических заболеваний продолжается. Имеющиеся в настоящее время неоспоримые доказательства являются основой критики определения и классификации ожирения, основанной только на ИМТ, заставляя нас обращать внимание на процентное содержание, характер распределения жировой ткани, выраженность ВЖТ и ее функциональные характеристики, наличие метаболических нарушений и параметров кардиоваскулярного ремоделирования, а также ассоциированных с ожирением заболеваний и состояний [49].

Более широкое внедрение в клиническую практику прямых методов диагностики висцерального ожирения позволит оптимизировать стратификацию риска у каждого конкретного пациента с ожирением для последующего формирования комплекса профилактических мероприятий, наиболее значимой терапевтической целью которых будут редукция ВЖТ и восстановление ее физиологических функций.

Литература

- Lim S, Vos T, Flaxman A, et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012; 380 (9859): 2224–60. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61766-8.
- Marie N, Fleming T, Robinson M, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2014; 384: 766–81. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60460-8.
- The GBD 2015 Obesity Collaborators. Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years. *N Engl J Med* 2017; 377: 13–27. DOI: 10.1056/NEJMoa1614362.
- Muromtseva GA, Kontsevaya AV, Konstantinov VV, et al. The prevalence of non-infectious diseases risk factors in Russian population in 2012–2013 years. The results of ESCVD-RF. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2014; 13 (6): 4–11. (In Russ.) Муромцева Г.А., Концевая А.В., Константинов В.В. и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012–2013гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2014; 13 (6): 4–11. DOI: 10.15829/1728-8800-2014-6-4-11.
- Oganov RG, Maslennikova GYa. Demographic trends in the Russian Federation: the impact of cardiovascular disease. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2012; 11 (1): 5–10. (In Russ.) Оганов Р.Г., Масленикова Г.Я. Демографические тенденции в Российской Федерации: вклад болезней системы кровообращения. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2012; 11 (1): 5–10.
- Piepoli M, Hoes A, Agewall S, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2016). *European Heart Journal* 2016; 37 (29): 2315–81. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.05.037.
- The Global BMI Mortality Collaboration. Body-mass index and all-cause mortality: individual participant-data meta-analysis of 239 prospective studies in four continents. *Lancet* 2016; 388: 776–86. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30175-1.
- Aune D, Sen A, Prasad M, et al. BMI and all-cause mortality: systematic review and non-linear dose–response metaanalysis of 230 cohort studies with 3,74 million deaths among 30,3 million participants. *BMJ* 2016; 353: i2156. DOI: 10.1136/bmj.i2156.
- Antonopoulos A, Tousoulis D. The molecular mechanisms of obesity paradox. *Cardiovascular Research* 2017; 113: 1074–86. DOI: 10.1093/cvr/cvx106.
- Samocha-Bonet D, Dixit V, Kahn C, et al. Metabolically healthy and unhealthy obese: the 2013 Stock Conference report. *Obes Rev* 2014; 15: 697–708. DOI: 10.1111/obr.12199.
- Ortega F, Lavie C, Blair S. Obesity and Cardiovascular Disease. *Circ Res* 2016; 118: 1752–70. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306883.
- Nuttall F. Body mass index: obesity, BMI, and health: a critical review. *Nutr Today* 2015; 50: 117–28. DOI: 10.1097/NT.0000000000000092.
- Druzhilov MA, Druzhilova OYu, Kuznetsova TYu, et al. Obesity as cardiovascular risk factor: accent on quality and functional activity of adipose tissue. *Russ J Cardiol* 2015; 4: 111–7. (In Russ.) Дружилов М.А., Дружилова О.Ю., Кузнецова Т.Ю. и др. Ожирение как фактор сердечно-сосудистого риска: акцент на качество и функциональную активность жировой ткани. *Российский кардиологический журнал* 2015; 4: 111–7. DOI: 10.15829/1560-4071-2015-4-111-117.
- Sun K, Kusminski C, Scherer P. Adipose tissue remodeling and obesity. *J Clin Invest* 2011; 121 (6): 2094–101. DOI: 10.1172/JCI45887.
- Romantsova TI, Ostrovskaya EV. Metabolically healthy obesity: definitions, protective factors, clinical relevance. *Almanac of Clinical Medicine* 2015; 1 (1): 75–86. (In Russ.) Романцова Т.И., Островская Е.В. Метаболически здоровое ожирение: дефиниции, протективные факторы, клиническая значимость. *Альманах клинической медицины* 2015; 1 (1): 75–86. DOI: 10.18786/2072-0505-2015-1-75-86.
- Nakamura K, Fuster J, Walsh K. Adipokines: a link between obesity and cardiovascular disease. *J Cardiol* 2014; 63 (4): 250–9. DOI: 10.1016/j.jjcc.2013.11.006.
- Titov VN, Dmitriev VA. Obesity is a pathology of adipocytes: cell number, arterial bed volume, local circulation pools *in vivo*, natriuretic peptides and arterial hypertension. *Translational Medicine* 2015; 1: 26–38. (In Russ.) Титов В.Н., Дмитриев В.А. Ожирение — патология адипоцитов: число клеток, объем артериального русла, локальные пулы циркуляции *in vivo*, натрийуретические пептиды и артериальная гипертензия. *Трансляционная медицина* 2015; 1: 26–38. DOI: 10.18705/2311-4495-2015-0-1-26-38.
- Tchernof A, Després J. Pathophysiology of human visceral obesity: an update. *Physiol Rev* 2013; 93: 359–404. DOI: 10.1152/physrev.00033.2011.
- Ott AV, Chumakova GA, Veselovskaya NG. A resistance to leptin in development of different obesity phenotypes. *Russ J Cardiol* 2016; (4): 14–8. (In Russ.) Отт А.В., Чумакова Г.А., Веселовская Н.Г. Значение лептинорезистентности в развитии различных метаболических фенотипов ожирения. *Российский кардиологический журнал* 2016; 4: 14–8. DOI: 10.15829/1560-4071-2016-4-14-18.
- Wang Y, Ma X, Lau W. Cardiovascular Adiponectin Resistance: The Critical Role of Adiponectin Receptor Modification. *Trends in Endocrinology & Metabolism* 2017; 28 (7): 519–30. DOI: 10.1016/j.tem.2017.03.004.
- Sun K, Kusminski C, Scherer P. Adipose tissue remodeling and obesity. *J Clin Invest* 2011; 121 (6): 2094–101. DOI: 10.1172/JCI45887.
- Vecchié A, Dallegri F, Carbone F, et al. Obesity phenotypes and their paradoxical association with cardiovascular diseases. *Eur J Intern Med* 2018; 48: 6–17. DOI: 10.1016/j.ejim.2017.10.020.
- Molica F, Morel S, Kwak B, et al. Adipokines at the crossroad between obesity and cardiovascular disease. *Thromb Haemost* 2015; 113 (3): 553–66. DOI: 10.1160/TH14-06-0513.
- Badimon L, Bugiardini R, Cenko E, et al. Position paper of the European Society of Cardiology—working group of coronary pathophysiology and microcirculation: obesity and heart disease. *Eur Heart J* 2017; 38: 1951–8. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx181.
- Liu J, Fox C, Hickson D, et al. Fatty liver, abdominal visceral fat, and cardiometabolic risk factors: the Jackson Heart Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2011; 31 (11): 2715–22. DOI: 10.1161/ATVBAHA.111.234062.
- Lee J, Pedley A, Hoffmann U, et al. Association of Changes in Abdominal Fat Quantity and Quality with Incident Cardiovascular Disease Risk Factors. *J Am Coll Cardiol* 2016; 68 (14): 1509–21. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.06.067.
- Britton K, Massaro J, Murabito J, et al. Body Fat Distribution, Incident Cardiovascular Disease, Cancer, and All-Cause Mortality. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62 (10): 921–5. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.06.027.

28. Koster A, Murphy R, Eiriksdottir G, et al. Fat distribution and mortality: the AGES-Reykjavik study. *Obesity (Silver Spring)* 2015; 23 (4): 893-7. DOI: 10.1002/oby.21028.
29. Matsuzawa Y, Funahashi T, Nakamura T. The Concept of Metabolic Syndrome: Contribution of Visceral Fat Accumulation and Its Molecular Mechanism. *J Atheroscler Thromb* 2011; 18 (8): 629-39. DOI: 10.5551/jat.7922.
30. Chumakova GA, Veselovskaya NG, Gritsenko OV, et al. Metabolic syndrome: challenging and unresolved issues. *Russ J Cardiol* 2014; 3: 63-71. (In Russ.) Чумакова Г.А., Веселовская Н.Г., Гриценко О.В. и др. Метаболический синдром: сложные и нерешенные проблемы. *Российский кардиологический журнал* 2014; 3: 63-71. DOI: 10.15829/1560-4071-2014-3-63-71.
31. González N, Moreno-Villegas Z, González-Bris A, et al. Regulation of visceral and epicardial adipose tissue for preventing cardiovascular injuries associated to obesity and diabetes. *Cardiovasc Diabetol* 2017; 16 (1): 44. DOI: 10.1186/s12933-017-0528-4.
32. Chumakova GA, Veselovskaya NG. Methods of visceral obesity assessment in clinical practice. *Russ J Cardiol* 2016; 4: 89-96. (In Russ.) Чумакова Г.А., Веселовская Н.Г. Методы оценки висцерального ожирения в клинической практике. *Российский кардиологический журнал* 2016; 4: 89-96. DOI: 10.15829/1560-4071-2016-4-89-96.
33. Morelli M, Gaggini M, Daniele G, et al. Ectopic fat: the true culprit linking obesity and cardiovascular disease? *Thromb Haemost* 2013; 110 (4): 651-60. DOI: 10.1160/TH13-04-0285.
34. Iacobellis G, Bianco A. Epicardial adipose tissue: emerging physiological, pathophysiological and clinical features. *Trends Endocrinol Metab* 2011; 22 (11): 450-7. DOI: 10.1016/j.tem.2011.07.003.
35. Salazar J, Luzardo E, Mejías J, et al. Epicardial Fat: Physiological, Pathological, and Therapeutic Implications. *Cardiol Res Pract* 2016; 2016: 1291537. DOI: 10.1155/2016/1291537.
36. Chumakova GA, Veselovskaya NG. Clinical significance of visceral obesity. Moscow: GEOTAR-Media, 2016. p. 200. (In Russ.) Чумакова Г.А., Веселовская Н.Г. Клиническое значение висцерального ожирения. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 200 с. ISBN 978-5-9704-3988-3.
37. Druzhilov MA, Beteleva YE, Druzhilova OY, et al. The role of epicardial obesity in the development of structural and functional remodeling of the heart. *Russ J Cardiol* 2017; 4: 35-9. (In Russ.) Дружилов М.А., Бетелева Ю.Е., Дружилова О.Ю. и др. Роль эпикардального ожирения в развитии структурно-функционального ремоделирования сердца. *Российский кардиологический журнал* 2017; 4: 35-9. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-4-35-39.
38. Druzhilov MA, Kuznetsova TY. Obesity associated atrial fibrillation: epicardial fat tissue in etiopathogenesis. *Russ J Cardiol* 2017; 7: 178-84. (In Russ.) Дружилов М.А., Кузнецова Т.Ю. Фибрилляция предсердий, ассоциированная с ожирением: роль эпикардальной жировой ткани в этиопатогенезе аритмии. *Российский кардиологический журнал* 2017; 7: 178-84. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-7-178-184.
39. Druzhilov MA, Kuznetsova TY. Visceral obesity as risk factor of early vascular aging. *Cardiologia* 2016; 2(56): 52-6. (In Russ.) Дружилов М.А., Кузнецова Т.Ю. Висцеральное ожирение как фактор риска раннего сосудистого старения. *Кардиология* 2016; 2 (56): 52-6. DOI: 10.18565/cardio.2016.2.52-56.
40. Mahabadi A, Berg M, Lehmann N, et al. Association of Epicardial Fat With Cardiovascular Risk Factors and Incident Myocardial Infarction in the General Population. The Heinz Nixdorf Recall Study. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61 (13): 1388-95. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.11.062.
41. Veselovskaya NG, Chumakova GA, Elykomov VA, et al. Restenosis risk factors after coronary artery stenting in obese patients. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2013; 12 (3): 4-9. (In Russ.) Веселовская Н.Г., Чумакова Г.А., Елыкомов В.А. и др. Факторы риска рестеноза после коронарного стентирования у пациентов с ожирением. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2013; 12 (3): 4-9. DOI: 10.15829/1728-8800-2013-3-4-9.
42. Coutinho T, Goel K, Correa de Sa D, et al. Combining body mass index with measures of central obesity in the assessment of mortality in subjects with coronary disease: role of "normal weight central obesity". *J Am Coll Cardiol* 2013; 61 (5): 553-60. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.10.035.
43. Amato M. Cut-off points of the visceral adiposity index identifying a visceral adipose dysfunction associated with cardiometabolic risk in a Caucasian Sicilian population. *Lipids Health Dis* 2011; 10 (183): 1-8. DOI: 10.1186/1476-511X-10-183.
44. Mauad F, Chagas-Neto F, Benedeti A, et al. Reproducibility of abdominal fat assessment by ultrasound and computed tomography. *Radiol Bras* 2017; 50 (3): 141-7. DOI: 10.1590/0100-3984.2016.0023.
45. Kuznetsova TY, Chumakova GA, Druzhilov MA, et al. Clinical application of quantitative echocardiographic assessment of epicardial fat tissue in obesity. *Russ J Cardiol* 2017; 4: 81-7. (In Russ.) Кузнецова Т.Ю., Чумакова Г.А., Дружилов М.А. и др. Роль количественной эхокардиографической оценки эпикардальной жировой ткани у пациентов с ожирением в клинической практике. *Российский кардиологический журнал* 2017; 4: 81-7. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-4-81-87.
46. Guo F, Garvey W. Development of a Weighted Cardiometabolic Disease Staging (CMDS) System for the Prediction of Future Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100 (10): 3871-7. DOI: 10.1210/jc.2015-2691.
47. Garvey W, Garber A, Mechanick J, et al. American association of clinical endocrinologists and american college of endocrinology position statement on the 2014 advanced framework for a new diagnosis of obesity as a chronic disease. *Endocr Pract* 2014; 20 (9): 977-89. DOI: 10.4158/EP14280.PS.
48. Shlyakhto EV, Nedogoda SV, Konradi AO, et al. The concept of novel national clinical guidelines on obesity. *Russ J Cardiol* 2016; 4: 7-13. (In Russ.) Шляхто Е.В., Недогода С.В., Конради А.О. и др. Концепция новых национальных клинических рекомендаций по ожирению. *Российский кардиологический журнал* 2016; 4: 7-13. DOI: 10.15829/1560-4071-2016-4-7-13.
49. Samorodskaya IV, Bolotova EV, Boytsov SA. Current issues of obesity classification. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2015; 14 (4): 103-10. (In Russ.) Самородская И.В., Болотова Е.В., Бойцов С.А. Актуальные вопросы классификации ожирения. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2015; 14 (4): 103-10. DOI: 10.15829/1728-8800-2015-4-103-110.

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ЖЕСТКОСТИ ПРИ ОЦЕНКЕ КАРДИОМЕТАБОЛИЧЕСКОГО РИСКА У ПАЦИЕНТОВ С ОЖИРЕНИЕМ

Дружилова О. Ю.¹, Дружилов М. А.², Кузнецова Т. Ю.¹

Цель. Оценить возможность использования показателей артериальной жесткости в качестве прогностического инструмента при стратификации кардиометаболического риска у пациентов с ожирением.

Материал и методы. Обследовано 274 нормотензивных мужчин (средний возраст 44,8±5,0 года), без клинических признаков сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2 типа, с риском по шкале SCORE <5% и абдоминальным ожирением. Проводили анализ метаболических факторов риска, эхокардиографию, триплексное сканирование брахиоцефальных артерий, ультразвуковую оценку толщины абдоминальной жировой ткани, бифункциональное суточное мониторирование артериального давления (АД) с оценкой среднесуточных скорости пульсовой волны (СПВ) в аорте, индекса аугментации и систолического АД в аорте.

Результаты. Выявлена ассоциация показателей артериальной жесткости с ультразвуковым маркером висцерального ожирения, метаболическими факторами риска и параметрами кардиоваскулярного ремоделирования. Пациенты с СПВ в аорте, равной или превышающей значение 75-го перцентиля для соответствующего возрастного диапазона (7,7 м/с для лиц 35-45 лет и 8,2 м/с для лиц 46-55 лет) отличались (по сравнению с группой в целом) большей частотой наличия гипертрофии (28,4% против 11,7%, $p < 0,001$) и диастолической дисфункции левого желудочка (42,0% против 16,8%, $p < 0,001$), гипертрофии комплекса "интима-медиа" сонной артерии (50,0% против 29,2%, $p < 0,001$), каротидного атеросклероза (48,9% против 18,2%, $p < 0,001$), предиабета (31,8% против 16,1%, $p < 0,01$), альбуминурии высоких градаций (23,9% против 9,1%, $p < 0,001$), а также большей частотой лиц с отношением толщины абдоминальной висцеральной жировой ткани к толщине подкожно-жировой клетчатки $\geq 3,0$ (56,8% против 28,1%, $p < 0,001$).

Заключение. "Высокие" значения СПВ в аорте для соответствующего возрастного диапазона (7,7 м/с для лиц 35-45 лет и 8,2 м/с для лиц 46-55 лет), свидетельствуют о высокой вероятности наличия метаболических нарушений и субклинического кардиоваскулярного ремоделирования, тем самым высоким кардиометаболическом риске. Бифункциональное суточное мониторирование АД с оценкой показателей сосудистой жесткости у пациентов с ожирением является более предпочтительным методом, позволяющим получить

дополнительную информацию, необходимую для последующей риск-стратификации.

Российский кардиологический журнал 2018; 23 (5): 15–20
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-5-15-20>

Ключевые слова: артериальная жесткость, скорость пульсовой волны, висцеральное ожирение, кардиометаболический риск.

¹ФГБОУ ВО Петрозаводский государственный университет, Петрозаводск; ²Медико-санитарная часть Управления ФСБ России по Республике Карелия, Петрозаводск, Россия.

Дружилова О. Ю.* — аспирант кафедры факультетской терапии, фтизиатрии, инфекционных болезней и эпидемиологии, Дружилов М. А. — к.м.н., начальник терапевтического отделения стационара, Кузнецова Т. Ю. — д.м.н., зав. кафедрой факультетской терапии, фтизиатрии, инфекционных болезней и эпидемиологии медицинского института.

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

АД — артериальное давление, АО — абдоминальное ожирение, ВЖТ — висцеральная жировая ткань, ДД — диастолическая дисфункция, ИММ — индекс массы миокарда, ИМТ — индекс массы тела, КИМ — комплекс "интима-медиа", ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, ОТ — окружность талии, ПЖК — подкожно-жировая клетчатка, СА — сонная артерия, СПВ — скорость пульсовой волны, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССР — сердечно-сосудистый риск.

Рукопись получена 21.03.2018

Рецензия получена 26.03.2018

Принята к публикации 27.04.2018

PREDICTIVE SIGNIFICANCE OF ARTERIAL STIFFNESS PARAMETERS IN EVALUATION OF CARDIOMETABOLIC RISK IN OBESITY PATIENTS

Druzhilova O. Yu.¹, Druzhilov M. A.², Kuznetsova T. Yu.¹

Aim. To evaluate a possibility to apply the arterial stiffness parameters as prediction instrument for cardiometabolic risk stratification in obesity patients.

Material and methods. Totally, 274 normotensive males investigated (mean age 44,8±5,0 y.o.), with no clinical signs of cardiovascular disorders and type 2 diabetes, with the SCORE risk <5% and abdominal obesity. The analysis of metabolic risk factors was done, echocardiography, triplex scanning of brachiocephalic arteries, ultrasound assessment of abdominal adipose tissue thickness, bifunctional 24 hour blood pressure monitoring (BP) with assessment of mean 24 hour pulse wave velocity (PWV) in aorta, augmentation index and systolic BP in aorta.

Results. The association revealed, of the arterial stiffness parameters with ultrasound marker of visceral obesity, metabolic risk factors and parameters of cardiovascular remodeling. Patients with the PWV in aorta equal or higher than 75th percentile for respective age (7,7 m/s for 35-45 y.o. and 8,2 m/s for 46-55 y.o.) were different (comparing to the group in general) by higher rate of hypertrophy existence (28,4% vs 11,7%, $p < 0,001$) and diastolic dysfunction of the left ventricle (42,0% vs 16,8%, $p < 0,001$), hypertrophy of the intima-media of carotid artery (50,0% vs 29,2%, $p < 0,001$), carotid atherosclerosis (48,9% vs 18,2%, $p < 0,001$) and

higher prevalence of the persons with the relation of abdominal visceral adipose tissue to subcutaneous fat layer $\geq 3,0$ (56,8% vs 28,1%, $p < 0,001$).

Conclusion. The "high" values of PWV in aorta for the respective age diapason (7,7 m/s for 35-45 y.o. and 8,2 m/s for 46-55 y.o.) witness on higher probability of metabolic disorders and subclinical cardiovascular remodeling, hence the higher cardiometabolic risk. Bifunctional BP 24 hour monitoring with the arterial wall stiffness evaluation in obesity patients is more preferable method making for additional information gather for further risk stratification.

Russ J Cardiol 2018; 23 (5): 15–20

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-5-15-20>

Key words: arterial stiffness, pulse wave velocity, visceral obesity, cardiometabolic risk.

¹Petrozavodsk State University, Petrozavodsk; ²Medical and Sanitary Institution of the FSS in Karelia Republic, Petrozavodsk, Russia.

Ожирение, с учетом наблюдаемого в последние десятилетия роста его распространенности, а также роли как одного из основных факторов сердечно-сосудистого риска (ССР) в развитии и прогрессировании кардиоваскулярной патологии, сегодня становится все более актуальной медико-социальной проблемой [1].

Многочисленные экспериментальные и клинические исследования, посвященные анализу патофизиологических механизмов его ассоциации с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), продемонстрировали основополагающее значение в увеличении кардиометаболического риска и развитии процессов кардиоваскулярного ремоделирования дисфункциональной висцеральной жировой ткани (ВЖТ) и висцерального ожирения [2].

В соответствии с этим, в рекомендациях экспертов по кардиоваскулярной профилактике абдоминальное (центральное) ожирение (АО) выступает в качестве одного из реклассификаторов ССР у лиц с исходно невысоким риском по шкале SCORE [3].

Вместе с тем, низкая специфичность пороговых значений показателя окружности талии (ОТ), используемых в широкой клинической практике в качестве косвенного критерия висцерального ожирения, сопровождается его гипердиагностикой, а, следовательно, гипердиагностикой связанного с ним высокого риска, что нашло отражение в результатах исследований, показавших снижение величины ассоциации АО-ССР при переходе с популяционного на когортный и индивидуальный уровни оценки [2, 4].

Этим объясняется возрастающий интерес к изучению показателей прямой оценки ВЖТ для повышения специфичности диагностики висцерального ожирения, а также поиск других прогностических инструментов для улучшения риск-стратификации, среди которых особое значение приобретают параметры артериальной жесткости, отражающие процессы ремоделирования крупных эластических артерий [5].

Изменения структурно-функциональных свойств сосудистой стенки, выражающиеся в фиброзно-склеротическом утолщении интимального и медиального слоев, увеличении экстрацеллюлярного матрикса, гладкомышечных клеток, разнонаправленных изменениях в количестве коллагена и эластина и отмечающиеся при нормальном процессе старения, в случае воздействия различных факторов развиваются в более раннем возрасте [6].

Одним из таких факторов является и висцеральное ожирение, дисфункциональная ВЖТ при котором, в том числе, в составе эктопических висцеральных жировых депо (периваскулярном, эпикардиальном), оказывая паракринные и эндокринные эффекты посредством секреции многочисленных адипокинов и цитокинов, способствует развитию процессов сосудистого ремоделирования вследствие

активации хронического воспаления, нарушения регуляции сосудистого тонуса, пролиферации гладкомышечных клеток, неоангиогенеза [7]. Особое значение при висцеральном ожирении приобретают также гипергликемия и отложение в сосудистой стенке конечных продуктов гликозилирования [6].

Артериальная жесткость сегодня рассматривается как критерий сосудистого старения и один из недостающих факторов в системе глобальной стратификации ССР [6, 8]. Среди различных методов ее оценки каротидно-фemorальная скорость пульсовой волны (СПВ) является золотым стандартом в силу предполагаемой надежности и большой доказательной базы, свидетельствующей о ее ассоциации с развитием ССЗ [3, 8].

К альтернативным показателям, отличающимся высоким уровнем корреляции с традиционно измеренной СПВ, но большей простотой в использовании, относится СПВ в аорте, определяемая по времени распространения волны, отраженной от бифуркации аорты [9]. Систолическое артериальное давление (АД) в аорте и индекс аугментации также являются суррогатными маркерами артериальной жесткости, но их прогностические уровни пока не определены [8].

С учетом наличия многочисленных патофизиологических механизмов ассоциации висцерального ожирения с развитием сосудистого ремоделирования, параметры, характеризующие аномально высокую артериальную жесткость, могут претендовать на роль прогностического критерия ожирения с высоким кардиометаболическим риском при проведении риск-стратификации среди пациентов с АО, что и стало целью данного исследования.

Материал и методы

Обследовано 274 нормотензивных (по результатам суточного мониторирования АД) мужчин, без клинических признаков ССЗ и сахарного диабета 2 типа, с риском по шкале SCORE <5%, в возрасте от 35 до 55 лет включительно (средний возраст $44,8 \pm 5,0$ года), с АО (ОТ >94 см).

Проводили анализ липидного спектра и сахарного профиля, высокочувствительного С-реактивного белка, мочевины и креатинина крови (с расчетом скорости клубочковой фильтрации по формуле СКД-EPI), уровня альбумина в моче, эхокардиографию, триплексное сканирование брахиоцефальных артерий, ультразвуковую оценку толщины абдоминальной жировой ткани, бифункциональное суточное мониторирование АД с оценкой среднесуточных СПВ в аорте, индекса аугментации и систолического АД в аорте (монитор ВРlab "МНСДП-3", ООО "Петр Телегин", Россия).

Эхокардиографию выполняли в М-модальном и двумерном режимах в стандартных эхокардиографических позициях. Массу миокарда левого желудочка

(ЛЖ) вычисляли по формуле ASE. Индекс массы миокарда (ИММ) ЛЖ рассчитывали как соотношение массы миокарда ЛЖ к площади поверхности тела, а также к росту (в метрах) в степени 2,7. За гипертрофию ЛЖ принимали значения ИММ ЛЖ, равные или превышающие 115 г/м² и 49 г/м^{2,7}, соответственно [10]. Объем левого предсердия (ЛП) определяли с помощью модели “эллипсоида”. Диастолическую функцию ЛЖ исследовали с использованием импульсно-волнового доплера. Рассчитывали время изоволюметрического расслабления желудочков (IVRT), время замедления пика E трансмитрального диастолического потока (DTe), соотношение скоростей раннего и позднего наполнения желудочков (E/A), оценивались скоростные показатели кровотока из правой верхней легочной вены. За диастолическую дисфункцию (ДД) ЛЖ принимали отклонение от нормы всех трех вышеуказанных показателей [10].

Толщину комплекса “интима-медиа” (КИМ) при выполнении триплексного сканирования брахиоцефальных артерий измеряли билатерально в дистальной трети общей сонной артерии (СА), в области бифуркации общей СА и в проксимальной трети внутренней СА. За максимальную величину толщины КИМ СА принимали наибольшее значение среди указанных локализаций, пороговым значением считали 0,9 мм. Критериями наличия атеросклеротической бляшки в СА являлись локальное утолщение участка артерии более чем на 0,5 мм или на 50% в сравнении с окружающими участками или утолщение участка артерии более 1,5 мм с протрузией его в сторону просвета сосуда [3].

Ультразвуковая толщина абдоминальной ВЖТ измерялась как расстояние между передней стенкой аорты и задней поверхностью прямой мышцы живота на середине расстояния между пупком и мечевидным отростком, толщина абдоминальной подкожно-жировой клетчатки (ПЖК) — кнаружи от передней поверхности прямой мышцы живота в аналогичной локализации [11].

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью программы Statistica 10. Количественные данные обработаны методами описательной статистики и представлены в виде средней арифметической и стандартного отклонения ($M \pm SD$), для качественных данных определялись частоты (%). Связь между изучаемыми показателями оценивалась по результатам корреляционного анализа с вычислением коэффициента корреляции Пирсона (r) и последующим установлением его значимости по критерию t . Сопоставимость сформированных групп по количественным показателям оценивали с помощью двустороннего t -критерия Стьюдента, по качественным показателям — с помощью критерия χ^2 Пирсона или точного критерия Фишера. Проверка статистических гипотез проводилась при уровне значимости p , равном 0,05.

Таблица 1

Характеристика исследуемой группы пациентов

Параметр	Значение
Возраст, лет	44,8±5,0
Индекс массы тела, кг/м ²	30,7±3,4
Индекс массы тела ≥30 кг/м ² , %	54,4
Окружность талии, см	103,8±7,6
Отношение толщины АВЖТ к толщине АПЖК	2,6±0,6
Отношение толщины АВЖТ к толщине АПЖК ≥3, %	28,1
Нарушение углеводного обмена, %	16,1
Дислипидемия, %	90,5
Альбуминурия высоких градаций, %	9,1
Индекс массы миокарда ЛЖ, г/м ²	87,7±13,0
Индекс массы миокарда ЛЖ, г/м ^{2,7}	40,7±6,7
Гипертрофия ЛЖ, %	1,5 (11,7)
Индексированный объем левого предсердия, мл/м ²	21,4±3,6
Эхо-признаки ДД ЛЖ, %	16,8
АБ в СА, %	18,2
Толщина КИМ общей СА >0,9 мм, %	7,3
Максимальная толщина КИМ СА >0,9 мм, %	29,2
Среднесуточное систолическое АД, мм рт.ст.	118,3±6,0
Среднесуточное диастолическое АД, мм рт.ст.	73,5±4,1
Среднесуточная СПВ в аорте, м/с	7,5±0,7
Среднесуточный индекс аугментации, %	-36,5±18,5
Среднесуточное систолическое АД в аорте, мм рт.ст.	108,4±5,5

Сокращения: АБ — атеросклеротическая бляшка, АВЖТ — абдоминальная висцеральная жировая ткань, АД — артериальное давление, АПЖК — абдоминальная подкожно-жировая клетчатка, ДД — диастолическая дисфункция, КИМ — комплекс “интима-медиа”, ЛЖ — левый желудочек, СА — сонная артерия, СПВ — скорость пульсовой волны.

Результаты

В таблице 1 отражены основные характеристики исследуемой группы пациентов. Средняя величина ИМТ и ОТ составила 30,7±3,4 кг/м² и 103,8±7,6 см, соответственно. ИМТ ≥30,0 кг/м² отмечался у 149 (54,4%) пациентов. Отношение ультразвуковой толщины абдоминальной ВЖТ к толщине ПЖК ≥3,0, предлагаемое в качестве критерия абдоминального висцерального ожирения [11], констатировано в 77 (28,1%) случаях.

Нарушения углеводного обмена (повышение гликемии натощак и нарушенная толерантность к глюкозе) были выявлены у 44 (16,7%) пациентов. Различные варианты дислипидемии диагностированы у 248 (90,5%) лиц. Пациентов, имеющих стойкое снижение скорости клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин/1,73 м², не выявлено. Альбуминурия высоких градаций (≥30 мг/л) верифицирована у 25 (9,1%) лиц.

ИММ ЛЖ составил в среднем 87,7±13,0 г/м² (40,7±6,7 г/м^{2,7}), индексированный объем ЛП — 21,4±3,6 мл/м². Гипертрофия ЛЖ выявлена у 4 (1,5%) и 32 (11,7%) пациентов (при расчете ИММ ЛЖ первым методом и вторым методом, соответственно).

Таблица 2

Корреляционные характеристики показателей артериальной жесткости

Анализируемый параметр	Значение коэффициента линейной корреляции Пирсона (r)		
	СПВао	Aix	САДао
Возраст	0,28***	0,39***	0,15***
Индекс массы тела	0,10*	0,12**	0,12**
Окружность талии	0,14**	0,04	0,11**
Отношение толщины АВЖТ к толщине АПЖК	0,44***	0,32***	0,26***
Сахар крови натощак	0,31***	0,16***	0,14**
Холестерин ЛПНП	0,11**	0,07	-
Скорость клубочковой фильтрации	0,03	0,16***	0,04
Мочевая кислота	0,22***	-	0,15***
СРБ	0,21***	0,07	0,14**
КИМ общей СА	0,30***	0,24***	0,28***
Максимальный КИМ СА	0,40***	0,26***	0,29***
ОЛП	0,20***	0,20***	0,23***
Индексированный ОЛП	0,15***	0,33***	0,20***
ИММ ЛЖ (г/м ²)	0,20***	0,22***	0,23***
ИММ ЛЖ (г/м ^{2,7})	0,17***	0,34***	0,23***

Примечание: * — p<0,05, ** — p<0,01, *** — p<0,001.

Сокращения: Aix — индекс аугментации, АВЖТ — абдоминальная висцеральная жировая ткань, АПЖК — абдоминальная подкожно-жировая клетчатка, ИММ ЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, КИМ — комплекс “интима-медиа”, ЛПНП — липопротеины низкой плотности, ОЛП — объем левого предсердия, СА — сонная артерия, САДао — систолическое артериальное давление в аорте, СПВао — скорость пульсовой волны в аорте, СРБ — С-реактивный белок.

Эхокардиографические признаки ДД ЛЖ отмечались у 46 (16,8%) лиц.

Толщина КИМ в дистальной трети общей СА и максимальная толщина КИМ СА, превышающие 0,9 мм, атеросклеротические бляшки в СА выявлены у 20 (7,3%), 80 (29,2%) и 50 (18,2%) пациентов, соответственно.

Среднесуточные значения систолического и диастолического АД в целом по группе составили 118,3±6,0/73,5±4,1 мм рт.ст., СПВ в аорте, индекса аугментации и систолического АД в аорте — 7,5±0,7 м/с, -36,5±18,5% и 108,4±5,5 мм рт.ст., соответственно.

Для оценки наличия и выраженности корреляционных взаимосвязей параметров артериальной жесткости с возрастом, маркерами ожирения (ИМТ, ОТ, ультразвуковым маркером висцерального ожирения), метаболическими факторами риска и параметрами кардиоваскулярного ремоделирования был проведен корреляционный анализ (табл. 2).

Как видно из таблицы 2, высоко достоверная прямая корреляция средней силы (r≥0,30, p<0,001) выявлена для СПВ в аорте с отношением абдоминальной ВЖТ к ПЖК (0,44), уровнем сахара крови натощак (0,31), толщиной КИМ в дистальной трети общей СА (0,30) и максимальной толщиной КИМ СА (0,40); для индекса аугментации — с возрастом (0,39), ультразвуковым маркером висцерального ожирения (0,32), индексированным объемом ЛП (0,33) и ИММ ЛЖ (0,34). В остальных случаях была получена прямая

корреляция меньшей силы (r<0,30), в частности, для систолического АД в аорте с ультразвуковым маркером висцерального ожирения (0,26), толщиной КИМ СА (0,28 и 0,29), индексированным объемом ЛП (0,20) и ИММ ЛЖ (0,23); для СПВ в аорте — с возрастом (0,28), уровнем мочевой кислоты (0,22) и С-реактивного белка крови (0,21). Все параметры артериальной жесткости характеризовались низкой величиной коэффициента корреляции с ИМТ и ОТ.

Для последующей оценки в качестве прогностического инструмента среди всех параметров артериальной жесткости нами была выбрана СПВ в аорте, принимая во внимание ее максимальную корреляцию с каротидно-фemorальной СПВ [8, 9]. Учитывая выявленные достоверные возрастные различия средних величин СПВ в аорте (7,3±0,6 м/с у пациентов 35-45 лет и 7,7±0,7 м/с у пациентов 46-55 лет, p<0,01), величина последней, равная или превышающая значение 75-го перцентиля для соответствующего возрастного диапазона (7,7 м/с для лиц 35-45 лет и 8,2 м/с для лиц 46-55 лет), рассматривалась нами как пороговая при выделении пациентов с ожирением высокого кардиометаболического риска (табл. 3).

Как показано в таблице 3, выделенная подгруппа пациентов (n=88) отличалась (по сравнению с группой в целом) большей частотой наличия гипертрофии ЛЖ (при пороговом значении 49 г/м^{2,7} — 28,4% против 11,7%, p<0,001), ДД ЛЖ (42,0% против 16,8%, p<0,001), гипертрофии КИМ СА (50,0% против 29,2%, p<0,001), каротидного атеросклероза (48,9% против 18,2%,

Таблица 3

Параметры кардиоваскулярного ремоделирования, частота органических поражений и метаболические факторы риска в подгруппе пациентов с “высокими” значениями СПВ в аорте

Показатель	СПВао \geq 75-го перцентиля (n=88)	Вся группа (n=274)
Нарушение углеводного обмена, %	31,8**	16,1**
Дислипидемия, %	96,6	90,5
Мочевая кислота, ммоль/л	0,38 \pm 0,09**	0,35 \pm 0,08**
С-реактивный белок, мг/л	2,9 \pm 0,8**	2,1 \pm 1,1**
Альбинурия высоких градаций, %	23,9***	9,1***
КИМ общей СА, мм	0,79 \pm 0,14**	0,74 \pm 0,13**
Максимальный КИМ СА, мм	0,97 \pm 0,23***	0,86 \pm 0,22***
КИМ общей СА $>$ 0,9 мм, %	14,8	7,3
Максимальный КИМ СА $>$ 0,9 мм, %	50,0***	29,2***
АБ в СА, %	48,9***	18,2***
ИММ ЛЖ, г/м ²	92,3 \pm 14,8**	87,7 \pm 13,0**
ИММ ЛЖ, г/м ^{2,7}	43,0 \pm 7,7*	40,7 \pm 6,7*
Индексированный ОЛП, мл/м ²	22,5 \pm 3,9*	21,4 \pm 3,6*
ИММ ЛЖ $>$ 49 г/м ^{2,7} , %	28,4***	11,7***
Эхо-признаки ДД ЛЖ, %	42,0***	16,8***
Индекс массы тела, кг/м ²	31,2 \pm 3,3	30,7 \pm 3,4
окружность талии, см	105,3 \pm 8,5	103,8 \pm 7,6
отношение толщины АВЖТ к толщине АПЖК \geq 3, %	56,8***	28,1***

Примечание: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$, *** — $p < 0,001$.

Сокращения: АБ — атеросклеротическая бляшка, АВЖТ — абдоминальная висцеральная жировая ткань, АПЖК — абдоминальная подкожно-жировая клетчатка, ДД ЛЖ — диастолическая дисфункция левого желудочка, ИММ ЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, КИМ — комплекс “интима-медиа”, ОЛП — объем левого предсердия, СА — сонная артерия, СПВао — скорость пульсовой волны в аорте.

$p < 0,001$), предиабета (31,8% против 16,1%, $p < 0,01$), альбинурии высоких градаций (23,9% против 9,1%, $p < 0,001$), а также более высокими уровнями мочевой кислоты (0,38 \pm 0,09 ммоль/л против 0,35 \pm 0,08 ммоль/л, $p < 0,01$) и С-реактивного белка крови (2,9 \pm 0,8 мг/л против 2,1 \pm 1,1 мг/л, $p < 0,01$), индексированного объема ЛП (22,5 \pm 3,9 мл/м² против 21,4 \pm 3,6 мл/м², $p < 0,05$). При отсутствии различий средних величин ИМТ и ОТ данная подгруппа характеризовалась большей частотой лиц с отношением абдоминальной ВЖТ к ПЖК \geq 3,0 (56,8% против 28,1%, $p < 0,001$). “Высокая” величина СПВ в аорте позволила выделить среди всех пациентов с АО 84,0% лиц с альбинурией высоких градаций, 86,0% — с каротидным атеросклерозом, 55,0% — с гипертрофией КИМ СА, 78,1% — с гипертрофией ЛЖ, 80,4% — с ДД ЛЖ.

Обсуждение

Учитывая несовершенство существующих систем риск-стратификации в настоящее время, важным становится выделение среди асимптомных в отношении ССЗ лиц с исходно “невысоким” риском пациентов, уже нуждающихся в проведении профилактических мероприятий.

Несмотря на отсутствие классификационных критериев ожирения в наиболее широко используемых моделях оценки риска (SCORE, PROCAM), в реко-

мендациях по кардиоваскулярной профилактике АО как косвенный критерий висцерального ожирения представляется фактором, увеличивающим определенный исходно риск [3].

Вместе с тем, показатель ОТ, характеризующий не только количество абдоминальной ВЖТ, но и абдоминальной ПЖК и жира забрюшинного пространства, характеризуется низкой специфичностью при диагностике висцерального ожирения. Это сопровождается завышением показателей распространенности последнего в популяции, а также лежит в основе феноменов “парадокса ожирения” и гетерогенности метаболических фенотипов ожирения, заставляя обращать внимание при стратификации ССР у данных пациентов на выраженность ВЖТ, в том числе в составе эктопических висцеральных жировых депо, а также её функциональные характеристики [2].

В свою очередь, ухудшение высокоэластических свойств сосудов может также выступать в роли фактора, способного обеспечить более точное прогнозирование риска, поскольку показатели артериальной жесткости являются кумулятивной мерой повреждающего воздействия старения и различных факторов риска, в том числе, неидентифицированных [6, 8]. Данный вывод основывается на результатах мета-анализов, подтвердивших значение СПВ как предиктора сердечно-сосудистых осложнений и смерти [12,

13], что позволило рассматривать её в качестве одного из недостающих факторов в системе глобальной риск-стратификации [8, 14].

В данном исследовании была показана ассоциация показателей артериальной жесткости с метаболическими факторами риска и параметрами кардиоваскулярного ремоделирования у асимптомных в отношении ССЗ пациентов с АО. Использование предложенной нами пороговой величины показателя СПВ в аорте позволило выделить среди всех лиц с АО пациентов с ожирением высокого кардиометаболического риска, характеризующихся прежде всего превалирующим содержанием абдоминальной ВЖТ.

Определение показателей артериальной жесткости у пациентов с ожирением, верифицированным на основании ИМТ и ОТ, с помощью бифункционального суточного мониторинга АД может стать потенциально простым и воспроизводимым методом оценки вероятности субклинического кардиоваскулярного ремоделирования и высокого ССР, не требующим дополнительных затрат. При этом

крайне важным будет установление пороговых величин СПВ в аорте в качестве прогностического инструмента в соответствии с возрастом, уровнями АД и наличием других факторов ССР.

Заключение

У асимптомных в отношении ССЗ пациентов с АО и “невысоким” риском по шкале SCORE “высокие” значения СПВ в аорте по сравнению с нормальными для данного возрастного диапазона (7,7 м/с для лиц 35-45 лет и 8,2 м/с для лиц 46-55 лет), свидетельствуют о высокой вероятности наличия метаболических нарушений и субклинического кардиоваскулярного ремоделирования, тем самым, о высоком кардиометаболическом риске.

Бифункциональное суточное мониторирование АД с оценкой показателей сосудистой жесткости у пациентов с АО является более предпочтительным методом, позволяющим получить дополнительную информацию, необходимую для последующей риск-стратификации.

Литература

1. The GBD 2015 Obesity Collaborators. Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years. *N Engl J Med* 2017; 377: 13-27. DOI: 10.1056/NEJMoa1614362.
2. Chumakova GA, Veselovskaya NG. Clinical significance of visceral obesity. Moscow: GEOTAR-Media, 2016. p. 200. (In Russ.) Чумакова Г.А., Веселовская Н.Г. Клиническое значение висцерального ожирения. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 200 с. ISBN 978-5-9704-3988-3.
3. Piepoli M, Hoes A, Agewall S, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2016). *European Heart Journal* 2016; 37 (29): 2315-81. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.05.037.
4. Druzhilov MA, Druzhilova OYu, Otmakhov VV, et al. The significance of arterial wall stiffness assessment for metabolic syndrome. *Russ J Cardiol* 2015; 12: 45-9. (In Russ.) Дружилов М.А., Дружилова О.Ю., Отмахов В.В. и др. Значение оценки артериальной жесткости при метаболическом синдроме. *Российский кардиологический журнал* 2015; 12: 45-9. DOI: 10.15829/1560-4071-2015-12-45-49.
5. Druzhilov MA, Druzhilova OYu, Otmakhov VV, et al. The alternative tools for prediction of cardiovascular risk in obesity: focus on arterial stiffness. *Russ J Cardiol* 2016; 12: 109-14. (In Russ.) Дружилов М.А., Дружилова О.Ю., Отмахов В.В. и др. Альтернативные инструменты прогнозирования сердечно-сосудистого риска при ожирении: акцент на показатели артериальной жесткости. *Российский кардиологический журнал* 2016; 12: 109-14. DOI: 10.15829/1560-4071-2016-12-109-114.
6. Nilsson P. Early Vascular Ageing — A Concept in Development. *European Endocrinology* 2015; 11 (1): 26-31. DOI: 10.17925/EE.2015.11.01.26.
7. Druzhilov MA, Kuznetsova TYu. Visceral obesity as risk factor of early vascular aging. *Cardiologia* 2016; 2(56): 52-6. (In Russ.) Дружилов М.А., Кузнецова Т.Ю. Висцеральное ожирение как фактор риска раннего сосудистого старения. *Кардиология* 2016; 2(56): 52-6. DOI: 10.18565/cardio.2016.2.52-56.
8. Vasyuk YuA, Ivanova SV, Shkolnik EL, et al. Consensus of Russian experts on the evaluation of arterial stiffness in clinical practice. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2016; 15 (2): 4-19. (In Russ.) Васюк Ю.А., Иванова С.В., Школьник Е.Л. и др. Согласованное мнение российских экспертов по оценке артериальной жесткости в клинической практике. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2016; 15 (2): 4-19. DOI: 10.15829/1728-8800-2016-2-4-19.
9. Posokhov I. Pulse wave velocity 24-hour monitoring with one-site measurements by oscillometry. *Medical Devices: Evidence and Research* 2013; 6: 11-5. DOI: 10.2147/MDER.S42082.
10. Lang R, Badano L, Mor-Avi V, et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2015; 28: 1-39. DOI: 10.1016/j.echo.2014.10.003.
11. Maud F, Chagas-Neto F, Benedeti A, et al. Reproducibility of abdominal fat assessment by ultrasound and computed tomography. *Radiol Bras* 2017; 50 (3): 141-7. DOI: 10.1590/0100-3984.2016.0023.
12. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of Cardiovascular Events and All-Cause Mortality With Arterial Stiffness A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 1318-27. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.10.061.
13. Ben-Shlomo Y, Spears M, Boustred C, et al. Aortic pulse wave velocity improves cardiovascular event prediction: an individual participant meta-analysis of prospective observational data from 17,635 subjects. *J Am Coll Cardiol* 2013; 25 (63): 636-46. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.09.063.
14. Van Bortel L, Laurent S, Boutouyrie P, et al. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity. *Hypertension* 2012; 30 (3): 445-8. DOI: 10.1097/HJH.0b013e32834fa8b0.

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ ИНФАРКТ МИОКАРДА С РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИЕЙ, В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ИСХОДНОГО СТАТУСА ОЖИРЕНИЯ

Чумакова Г. А.^{1,2}, Покутнев А. П.³, Веселовская Н. Г.^{2,3}

Цель. Изучение исходных клинических особенностей пациентов, перенесшими инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST и первичное чрескожное коронарное вмешательство, с различным статусом ожирения.

Материал и методы. В исследование было последовательно включено 105 мужчин перенесшими инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST и первичное чрескожное коронарное вмешательство. У всех пациентов оценивалось общее ожирение (ООж) по индексу массы тела (ИМТ) и висцеральное эпикардальное ожирение (ЭО) по толщине эпикардальной жировой ткани по данным эхокардиографии. В зависимости от этих показателей было сформировано 6 групп пациентов с различным сочетанием ООж и ЭО. Всем больным была проведена коронарография в остром периоде инфаркта миокарда, определялись уровни адипокинов, рецепторов к лептину, скорость клубочковой фильтрации и уровень альбумина в моче.

Результаты. Выявлено, что исходные клинические показатели в группах изучаемых пациентов значимо зависели от наличия ООж и ЭО и их различного сочетания. В группах с ЭО по сравнению с группами без ЭО были выявлены более высокая встречаемость 2-3-х коронарного атеросклероза, жизнеопасных нарушений ритма в остром периоде инфаркта миокарда, лептинорезистентности, альбуминурии. А при сравнении групп по наличию или отсутствию ООж четкой связи встречаемости тех же изучаемых показателей с ИМТ не выявлено. Наиболее часто мультифокальный атеросклероз, нарушения ритма, дисадипокинемия, альбуминурия встречался в группе с сочетанием ООж и ЭО, что, возможно, связано с наибольшим объемом висцерального жира.

Заключение. Наше исследование еще раз показало, что ожирение крайне разнородное состояние, и в зависимости от критериев, выбранных для сравнения групп пациентов с ожирением, можно получить совершенно разные результаты распространенности сердечно-сосудистых рисков, проявлений, осложнений от классического представления о неблагоприятном влиянии ООж, до благоприятного с "парадоксом ожирения". А значит нет парадокса ожирения, а есть парадокс критериев оценки степени и вида ожирения.

Российский кардиологический журнал 2018; 23 (5): 21–26

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-5-21-26>

Ключевые слова: инфаркт миокарда, общее ожирение, эпикардальное ожирение.

¹ФГБОУ ВО Алтайский государственный медицинский университет Минздрава России, Барнаул; ²ФГБНУ НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово; ³КГБУЗ Алтайский краевой кардиологический диспансер, Барнаул, Россия.

Чумакова Г. А.* — д.м.н., профессор кафедры терапии и общей врачебной практики с курсом ДПО, в.н.с. отдела мультифокального атеросклероза, Покутнев А. П. — зав. отделения кардиореанимации, Веселовская Н. Г. — д.м.н., зав. кардиологическим отделением № 4, с.н.с. отдела мультифокального атеросклероза.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

g.a.chumakova@mail.ru

АГ — артериальная гипертония, ВЖТ — висцеральная жировая ткань, ИМпST — инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, ИМТ — индекс массы тела, ОБ — окружность бедер, ОТ — окружность талии, РРЛ — растворимые рецепторы к лептину, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СЛИ — свободный лептиновый индекс, тЭЖТ — толщина эпикардальной жировой ткани, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ЭО — эпикардальное ожирение.

Рукопись получена 25.03.2018

Рецензия получена 27.03.2018

Принята к публикации 03.04.2018

CLINICAL SPECIFICS OF PATIENTS STATE AFTER REVASCULARIZED MYOCARDIAL INFARCTION, DEPENDING ON THE BASELINE OBESITY STATUS

Chumakova G. A.^{1,2}, Pokutnev A. P.³, Veselovskaya N. G.^{2,3}

Aim. Evaluation of comparable clinical specifics of patients after ST elevation myocardial infarction (STEMI) and primary percutaneous intervention, with various grade of obesity.

Material and methods. To the study, consequently 105 males included, post STEMI and primary percutaneous intervention (PCI). In all patients, general obesity (GO) was assessed by body mass index (BMI) and visceral epicardial obesity (EO) by the thickness of epicardial adipose tissue by echocardiography. According to the values, 6 groups of patients were formed with various combination of GO and EO. All patients underwent coronary arteriography in acute stage of MI, levels of adipokines, leptin receptors measured, as the glomerular filtration rate and urine albumin level.

Results. It was found that the baseline clinical parameters in patients' groups significantly correlated with GO and EO and various combination. In EO comparing to non-EO groups there were high prevalence of 2-3-vessel coronary lesion, life threatening rhythm disorders in acute period of myocardial infarction, leptin resistance, albuminuria. In comparison of the groups by presence and absence of GO, there was no clear relation of the same parameters with BMI. Most commonly multifocal atherosclerosis, rhythm disorders, dysadipokinemia and albuminuria

were found in the group with GE and EO, that is probably related to higher amount of visceral fat.

Conclusion. Our study confirmed that obesity is a very heterogenic condition, and depending on the criteria chosen for patients groups comparison, it is possible to get different results of cardiovascular risks, of presentation and complications, from the classical view on GE as a negative factor, to a positive "obesity paradox". Therefore there is no "paradox" of obesity, but the paradox of assessment criteria for the grade and type of obesity.

Russ J Cardiol 2018; 23 (5): 21–26

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-5-21-26>

Key words: myocardial infarction, general obesity, epicardial obesity.

¹Altai State Medical University of the Ministry of Health, Barnaul; ²Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo; ³Altai Kray Cardiological Dispensary, Barnaul, Russia.

Ожирение является одной из главных проблем здоровья современного общества, так как ассоциируется с высоким уровнем сердечно-сосудистой заболеваемости [1]. В России по данным исследования ЭССЕ ожирение вышло на третье место после дислипидемии и гипертонии как фактор сердечно-сосудистого риска [2]. Тем не менее, в течение последних двух десятилетий были опубликованы результаты ряда исследований, в которых показано, что у пациентов с избыточным весом или ожирением может регистрироваться более благоприятный прогноз, чем у лиц с нормальным весом. Данный парадокс был описан у пациентов с различными заболеваниями [3], в том числе острым коронарным синдромом [4], чрескожными коронарными вмешательствами (ЧКВ) [5] и/или при инфаркте миокарда с подъемом сегментом ST (ИМпST) [6, 7]. Единого мнения о причинах “парадокса ожирения” нет. А значит, это явление требует дальнейшего изучения и объяснения. Мы предположили, что различные результаты исследований о влиянии ожирения на больных, перенесших ИМпST и первичное ЧКВ, возможно, связаны с неадекватной оценкой и трактовкой параметров ожирения в этих исследованиях.

Целью нашего исследования стало изучение исходных клинических особенностей пациентов, перенесших ИМпST и первичное ЧКВ, при различном статусе ожирения.

Материал и методы

В исследование методом сплошной выборки было включено 105 мужчин, поступивших в Алтайский краевой кардиологический диспансер с острым ИМпST и отобранных для первичного ЧКВ в возрасте 44-70 ($55,44 \pm 6,3$) лет. Всем больным была проведена коронарография в остром периоде инфаркта миокарда. У всех пациентов оценивалось общее ожирение (ООж) по индексу массы тела (ИМТ), ВОЗ, 2003г и висцеральное по толщине эпикардиальной жировой ткани (тЭЖТ) [8, 9]. Эпикардиальное ожирение (ЭО) считалось патологическим при увеличении тЭЖТ ≥ 7 мм, которое в клинических исследованиях показало взаимосвязь с риском развития ИР, дислипидемии и другими метаболическими нарушениями [8]. В зависимости от величин ИМТ и тЭЖТ были сформированы следующие группы больных:

Группа 1 — 54 пациента с ожирением по ИМТ более 30 кг/м^2 (ООж)

Группа 2 — 22 пациента с ожирением по ИМТ и тЭЖТ < 7 мм (ООж с ЭО)

Группа 3 — 32 пациента с ожирением по ИМТ и тЭЖТ ≥ 7 мм (ООж без ЭО)

Группа 4 — 51 пациент без ожирения с ИМТ $< 30 \text{ кг/м}^2$ (без ООж)

Группа 5 — 32 пациента без ожирения с тЭЖТ < 7 мм (без ООж с ЭО)

Группа 6 — 19 пациентов без ожирения с тЭЖТ ≥ 7 мм (без ООж без ЭО)

У всех пациентов дополнительно измеряли окружность талии (ОТ), окружность бедер (ОБ) и рассчитывали отношение ОТ/ОБ. Всем больным определялись уровни адипонектина, свободного лептина, растворимых рецепторов к лептину (РРЛ), рассчитывался свободный лептиновый индекс (СЛИ) как отношения свободного лептина к РРЛ. Для оценки поражения почек определяли скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле СКД EPI и альбумина в моче.

ЭО оценивалось с помощью эхокардиографии в В-режиме на аппарате Vivid 5 с механическим секторным датчиком 3,5 МГц. Проводилась оценка тЭЖТ за свободной стенкой правого желудочка в области атрио-вентрикулярной борозды в миллиметрах в парастернальной позиции по длинной оси левого желудочка [9].

Статистический анализ проводился с помощью статистического пакета STATISTICA 10. Критическое значение уровня статистической значимости принималось равным 0,05. Проверка нормальности распределения количественных признаков в группах сравнения проводилась по критериям Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. Deskриптивные статистики в тексте представлены как $M \pm SD$, где M — среднее, а SD — стандартное отклонение. Для сравнения параметров групп использовались параметрические и непараметрические методы: t-критерий Стьюдента или U-критерий Манна-Уитни. Для проведения частотного анализа использовался тест Пирсона и критерий Хи-квадрат.

Результаты

Анализируя полученные данные, мы прежде всего сопоставили различные параметры ожирения в исследуемых группах (табл. 1). Поскольку классифицирующими признаками формирования групп были ИМТ и тЭЖТ, то в группах 1, 2, 3 ИМТ был статистически значимо выше ($p < 0,01$), чем в группах 4, 5, 6. А тЭЖТ значимо отличались ($p < 0,01$) в группах с ЭО и без него, т.е. группах 2 и 3, а также группах 5 и 6. Поскольку ЭО характеризует висцеральное ожирение, можно было предположить, что группы должны отличаться по ОТ, которая также считается критерием висцерального ожирения. Было выявлено, что ОТ значимо выше во всех группах с ООж по сравнению с группами без ООж ($p < 0,01$), при этом в группах с ЭО и без него ОТ и ОТ/ОБ не имели значимых отличий. Это подтверждает, что данные показатели вряд ли можно считать убедительными критериями висцерального ожирения, особенно, у больных с ООж. Интересно, что показатели ОТ и ОТ/ОБ в группе 3 при сочетании ООж и ЭО были самые большие из групп с ООж, но статистически не значимо.

Затем мы проанализировали различия во встречаемости ряда сердечно-сосудистых событий и осложнений в группах исследуемых больных (табл. 2). Наибольшая встречаемость артериальной гипертонии

Таблица 1

Показатели статуса ожирения в исследуемых группах, M±SD

Группы	ОТ, см	ОБ, см	ОТ/ОБ, усл. ед.	ИМТ, кг/м ²	тЭЖТ, мм
Группа 1, n=54 ООж	108,7±7,53	105,02±5,74	1,03±0,04	31,88±1,99	7,02±1,91
Группа 2, n=22 ООж, без ЭО	107,14±8,64	104,86±6,55	1,03±0,05	31,86±1,98	5,14±0,94
Группа 3, n=32 ООж, с ЭО	110,16±6,74	104,12±5,21	1,06±0,03	31,91±2,04	8,31±1,2
Группа 4, n=51 Без ООж	89,62±8,6	92,19±8,31	0,97±0,03	25,33±2,07	6,29±1,93
Группа 5, n=32 Без ООж, без ЭО	88,37±8,74	90,46±7,93	0,97±0,03	25,39±2,01	5,06±0,88
Группа 6, n=19 Без ООж, с ЭО	91,7±8,12	95,1±8,31	0,96±0,032	25,23±2,21	8,37±1,34
Р (между указанными группами)	1-4=0,000 2-3=0,087 2-6=0,0000 3-5=0,0000 3-6=0,0000 5-6=0,11	1-4=0,0000 2-3=0,92 2-6=0,0001 3-5=0,0000 3-6=0,0000 5-6=0,01	1-4=0,0000 2-3=0,76 2-6=0,0000 3-5=0,0000 3-6=0,0000 5-6=1,0	1-4=0,000 2-3=0,99 2-6=0,0000 3-5=0,0000 3-6=0,0000 5-6=0,92	1-4=0,036 2-3=0,0000 2-6=0,0000 3-5=0,0000 3-6=0,79 5-6=0,0000

Таблица 2

Клинические показатели пациентов в группах с разным статусом ожирения (n/%)

Группы	Артериальная гипертензия	Сахарный диабет 2 типа	Нарушения ритма	ОСН по Killip 2 и более баллов
Группа 1, n=54 ООж	41/75,9	7/12,9	21/38,9	10/18,5
Группа 2, n=22 ООж, без ЭО	16/72,7	2/9,1	5/22,7	3/13,6
Группа 3, n=32 ООж, с ЭО	25/78,1	5/15,6	16/50	7/21,8
Группа 4, n=51 Без ООж	24/47,1	1/1,96	12/23,5	12/23,5
Группа 5, n=32 Без ООж, без ЭО	13/40,6	0	3/9,4	10/31,3
Группа 6, n=19 Без ООж, с ЭО	11/57,9	1/5,3	9/47,4	2/10,5
Р (между указанными группами)	1-4=0,0023 2-3=0,65 2-6=0,43 3-5=0,0023 3-6=0,19 5-6=0,638	1-4=0,034 2-3=0,48 2-6=0,63 3-5=0,0023 3-6=0,0009 5-6=0,190	1-4=0,09 2-3=0,043 2-6=0,31 3-5=0,007 3-6=0,8 5-6=0,002	1-4=0,52 2-3=0,44 2-6=0,41 3-5=0,39 3-6=0,3 5-6=0,09

Сокращение: ОСН — острая сердечная недостаточность.

(АГ) была выявлена в 3-х группах с ООж (75,9; 72,7; 78,1%) по сравнению с 3-мя группами без ООж (47,1; 40,6; 57,9%), различия между группами 1 и 4 были статистически значимыми. Также значимыми были отличия между группами 3 и 5, а значит наличие как общего, так и висцерального ожирения значимо увеличивает встречаемость АГ. Такие результаты, видимо, связаны с тем, что в патогенезе развития АГ участвуют как прогипертензивные нейрогуморальные факторы ВЖТ [10], так и изменения гемодинамики, связанные с общим ожирением.

Встречаемость сахарного диабета 2 типа в группах также была различной, наибольшее количество слу-

чаев выявлено в группе 3. Результаты оценки статистической значимости различий представлена в таблице 2, но его результаты вряд ли можно считать убедительными из-за малого количества случаев.

В качестве осложнений острого периода ИМ нами были изучены случаи нарушений ритма сердца (табл. 2). При этом учитывались только эпизоды желудочковых нарушений ритма опасных градаций по Bigger, 1983 и вновь возникшие эпизоды фибрилляции предсердий [11]. В группе 1 с ООж нарушений ритма было статистически значимо больше, чем у больных группы 4 без ООж, что отвергает “парадокс ожирения”. При этом в группе 2 с ООж по сравнению

Таблица 3

Особенности коронарного атеросклероза и локализации ОИМ в группах с разным статусом ожирения (п/%)

Группы	Атеросклероз 2-3 коронарных артерий	Атеросклероз 3 коронарных артерий	Атеросклероз ПКА	Задняя локализация ИМ
Группа 1, n=54 ООж	37/68,5	18/33,3	48/88,9	39/72,2
Группа 2, n=22 ООж, без ЭО	10/45,5	3/13,6	17/77,27	11/50
Группа 3, n=32 ООж, с ЭО	27/84,4	15/46,9	31/96,9	28/88,6
Группа 4, n=51 Без ООж	26/50,9	12/23,5	30/58,8	27/52,9
Группа 5, n=32 Без ООж, без ЭО	7/21,9	3/9,7	11/34,4	10/31,2
Группа 6, n=19 Без ООж, с ЭО	15/78,9	9/47,4	19/100	18/94,7
Р (между указанными группами)	1-4=0,067 2-3=0,0025 2-6=0,028 3-5=0,0000 3-6=0,62 5-6=0,0001	1-4=0,27 2-3=0,011 2-6=0,018 3-5=0,0009 3-6=0,97 5-6=0,002	1-4=0,004 2-3=0,024 2-6=0,027 3-5=0,0000 3-6=0,037 5-6=0,0000	1-4=0,041 2-3=0,01 2-6=0,0017 3-5=0,0000 3-6=0,4 5-6=0,0000

Сокращение: ПКА — правая коронарная артерия.

с группой 6 без ООж случаев нарушений ритма было статистически меньше, что вполне могло бы подтвердить теорию “парадокса ожирения”. Но в группе 2 нет ЭО, а в группе 6 оно есть, что подтверждает, что при ЭО увеличивается риск развития липотоксического фиброза миокарда и разнообразных нарушений ритма.

При анализе случаев острой сердечной недостаточности по Killip 2 балла и более в остром периоде ИМпST мы не выявили статистически значимых различий между группами (табл. 2).

При анализе данных о локализации и выраженности коронарного атеросклероза у пациентов изучаемых групп (табл. 3) выявлено, что по данным коронарографии атеросклероз 2-3 или только 3-х коронарных артерий наиболее часто встречался в группах пациентов с ЭО, а различия по сравнению с группами без ЭО были статистически значимы. Причем, в группе 1 с ООж по сравнению с группой 4 без ООж различия во встречаемости стенозов 2-3-х и 3-х коронарных артерий не достигали статистической значимости. То есть, при сравнении групп только по ИМТ различий в тяжести коронарного атеросклероза не выявляется. При этом в группе 2 с ООж коронарный атеросклероз как 2-3, так и 3-х коронарных артерий встречался значимо реже, чем в группе 6 без ООж. А значит, “парадокс ожирения” есть. Правда в группе 6 есть ЭО, а в группе 2 его нет, а значит, атерогенный риск в большей степени определяет висцеральное ЭО, а не ООж, что подтверждает ранее проведенные исследования [8]. Важно подчеркнуть, что статистически значимо наибольшее количество 2-3-сосудистых поражений коронарных артерий было в группе 3 с ООж и ЭО.

При изучении особенностей локализации коронарного атеросклероза, выявлено, что в группах с ЭО статистически значимо чаще встречалось поражение правой коронарной артерии по сравнению с группами без ЭО (табл. 3). Соответственно, в группах больных с ЭО чаще встречались задние (базальные, нижние) локализации ИМ.

Затем мы проанализировали особенности адипокинового обмена в исследуемых группах (табл. 4). В группах с ЭО статистически значимо выше был уровень лептина и ниже уровень РРЛ, нормальность соотношения которых отражает СЛИ. Его увеличение характеризует риск развития лептинорезистентности и, как следствие, нарушения физиологического действия лептина на регуляцию пищевого поведения, инсулинового обмена [12]. В нашем исследовании в группах с ЭО СЛИ был статистически значимо выше, чем в группах без ЭО. Также в этих группах значимо ниже был уровень адипонектина. Стоит отметить, что в группе 3 с ООж и ЭО по сравнению с группой 6 без ООж, но с ЭО был значимо выше уровень лептина и СЛИ на фоне значимо более низкого уровня РРЛ. Возможно, это связано, как мы уже предполагали выше, с большим объемом висцеральной жировой ткани в группе 3.

Известно, что при висцеральном ожирении скопление висцеральной жировой ткани (ВЖТ) происходит во всех локальных жировых депо, в том числе почечном. Мы решили проанализировать такие показатели структуры и функции почек как СКФ и уровень альбуминурии (табл. 5). Уровень СКФ у большинства пациентов был выше 60 мл/мин/1,73 м² и не имел значимых отличий между группами. При этом уровень альбуминурии у большинства пациен-

Таблица 4

Показатели адипокинового статуса в исследуемых группах, M±SD

Группы	Адипонектин, мкм/мл	Лептин, нг/мл	РРЛ, нг/мл	СЛИ, усл. ед.
Группа 1, n=54 ООж	17,12±4,84	20,01±7,43	5,72±1,43	2,71±0,98
Группа 2, n=22 ООж, без ЭО	21,0±6,49	9,09±5,86	6,65±2,04	2,18±0,75
Группа 3, n=32 ООж, с ЭО	14,71±2,7	20,67±9,03	5,27±1,69	4,51±0,33
Группа 4, n=51 Без ООж	19,59±5,9	10,55±7,04	6,94±2,02	1,49±0,52
Группа 5, n=32 Без ООж, без ЭО	22,22±5,04	8,52±5,45	7,43±1,59	1,87±0,96
Группа 6, n=19 Без ООж, с ЭО	14,26±2,79	18,87±5,47	5,87±2,12	3,44±0,31
Р (между указанными группами)	1-4=0,034 2-3=0,0003 2-6=0,0005 3-5=0,0000 3-6=0,67 5-6=0,0000	1-4=0,0000 2-3=0,0000 2-6=0,0000 3-5=0,0000 3-6=0,027 5-6=0,0000	1-4=0,0013 2-3=0,0087 2-6=0,125 3-5=0,0000 3-6=0,14 5-6=0,0003	1-4=0,0000 2-3=0,005 2-6=0,0002 3-5=0,0000 3-6=0,0021 5-6=0,005

тов превышал 30 мг/л. Статистически значимых отличий между группами 1 и 4 не выявлено. При этом уровень альбуминурии был значимо выше в группах 3 и 6 с ЭО по сравнению с группами 2 и 5 без ЭО.

Важно отметить, что в группе 2 с ООж уровень альбуминурии был значимо ниже, чем в группе 6 без ООж, что могло бы быть доказательством “парадокса ожирения”, если бы группы не отличались тем, что в группе 2 нет ЭО, а в группе 6 есть. А значит, альбуминурия как признак повреждения почек была взаимосвязана не с общим, а с висцеральным. И вновь мы выявили, что в группе 3 с ООж и ЭО был значимо наиболее высокий уровень альбуминурии по сравнению со всеми изучаемыми группами.

Заключение

Тема “парадокса ожирения”, в том числе при остром ИМ и ЧКВ, обсуждается более 15 лет. Количество публикаций в PubMed об этом явлении выросло с 200 в 2012г до почти 1200 в 2018г. Но единой теории, объясняющей это явление, так и не появилось. В одном из последних эпидемиологических исследований 30 тыс. человек старше 50 лет [13] вновь перечисляются уже известные объяснения этого явления [9], например, наличие у больных с ожирением других заболеваний, таких как АГ, дислипидемия, сахарный диабет и, соответственно, прием статинов и других препаратов, снижающих смертность, и другие. При этом критерием оценки ожирения в большинстве исследований остается ИМТ — интегральный показатель подкожного и висцерального ожирения. Хотя уже многие исследователи пришли к пониманию того, что важно не столько количество, сколько качество жировой ткани [14].

Таблица 5

Показатели провоспалительного статуса и почечных маркеров в исследуемых группах, M±SD

Группы	СКФ, мл/мин/1,73 м ²	МАУ, мг/л
Группа 1, n=54 ООж	86,31±17,12	56,9±53,41
Группа 2, n=22 ООж, без ЭО	86,96±20,84	29,77±22,49
Группа 3, n=32 ООж, с ЭО	83,28±12,2	75,59±60,42
Группа 4, n=51 Без ООж	86,9±19,44	46,27±50,13
Группа 5, n=32 Без ООж, без ЭО	87,9±19,51	24,71±12,8
Группа 6, n=19 Без ООж, с ЭО	85,1±19,63	57,26±25,16
Р (между указанными группами)	1-4=0,54 2-3=0,29 2-6=0,76 3-5=0,13 3-6=0,28 5-6=0,58	1-4=0,14 2-3=0,0000 2-6=0,0001 3-5=0,0000 3-6=0,4 5-6=0,0000

В нашем исследовании мы впервые одну выборку пациентов распределили по группам в зависимости от наличия различных критериев ожирения. В результате были сформированы группы с ООж и без, с висцеральным ожирением по показателю ЭО и без, а также с комбинацией ООж и ЭО и без любых признаков ожирения. По нашим данным группа пациентов с ООж без учета ЭО в большинстве случаев была менее благополучна, чем больные без ООж без учета ЭО, но никогда не лучше, чем группа без ООж. Это

касалось и степени тяжести коронарного атеросклероза, и частоты развития жизнеопасных нарушений ритма в остром периоде ИМ, и лептинорезистентности, и альбуминурии.

Но парадоксальные взаимосвязи также выявлялись в нашем исследовании при сравнении групп с наличием или отсутствием ЭО. Так, группа 2 с ООж, но без ЭО была более благополучной, чем группа 6 без ООж, но с ЭО. В группе 2 было меньше случаев нарушений ритма, атеросклероза 2-3-х и 3-х коронарных артерий, лептинорезистентности, альбуминурии, чем в группе 6. А значит, если бы в исследовании учитывалось только ИМТ, то эти результаты были бы прямым доказательством “парадокса ожирения”.

При анализе большинства показателей наихудшие результаты демонстрировала группа 3 с ООж и ЭО. В этой группе были самые большие размеры ОТ и индекса ОТ/ОБ, что, несмотря на отсутствие достоверных отличий, позволило нам предположить не только ЭО, но и наибольшее количество внутрибрюшного висцерального жира. Кроме того, при прогрессировании ООж ВЖТ начинает накапливаться и в других жировых депо, в том числе, почечной пазухе. Это может приводить к механическому сдавлению почечных вен и лимфатических сосудов, повышению внутривисцерального давления и увеличению реабсорбции натрия, что является одним из механизмов развития АГ, активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, пролиферативные эффекты которой приводят к морфологическим

и структурным изменениям почек и появлению альбуминурии [9], что мы и наблюдали у наших больных в группах с ЭО, причем с максимальной альбуминурией в группе 3.

Таким образом, наше исследование еще раз показало, что ожирение — крайне разнородное состояние, и в зависимости от критериев, выбранных для сравнения групп пациентов с ожирением и без, можно получить совершенно разные результаты распространенности сердечно-сосудистых рисков, проявлений, осложнений от классического представления о неблагоприятном влиянии ООж, до благоприятного с “парадоксом ожирения”. Наиболее неблагоприятные эффекты мы выявили при сочетании ООж и висцерального, что, видимо, связано с максимальным количеством ВЖТ у таких больных. А значит, результаты клинических исследований могут радикально отличаться в зависимости от выбранных критериев ожирения. Поэтому мы поддерживаем позицию, что нет парадокса ожирения, но есть парадокс критериев оценки степени и вида ожирения, т.е. “парадокс ИМТ” [15].

Конечно, наше исследование имеет ряд ограничений: группы не сравнивались по обширности ИМ, типам установленных стентов. Но эти показатели будут учтены в проспективном исследовании оценки годовых исходов тех же пациентов, перенесших ИМпST и ЧКВ, в зависимости от статуса ожирения, результаты которого будут представлены в ближайшее время.

Литература

- WHO. Obesity and overweight. Fact sheet N 311. Updated January 2015. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/> Checked by 10/08/2016.
- Muromtseva GA, Kontsevaya AV, Konstantinov VV, et al. The prevalence of risk factors noninfectious diseases in Russian population in 2012-2013. Survey ESSAY-RF. Cardiovascular Therapy and Prevention 2014; 13 (6): 4-11. (In Russ.) Муромцева Г.А., Концевая А.В., Константинов В.В., Ильин В.А. и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012-2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2014; 13 (6): 4-11. DOI: 10.15829/1728-8800-2014-6-4-11.
- Flegal KM, Kit BK, Orpana H, Graubard BI. Association of all cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories: a systematic review and meta-analysis. JAMA 2013; 309 (1): 71-82. DOI: 10.1001/jama.2012.113905.
- Aronson D, Nassar M, Goldberg T, et al. The impact of body mass index on clinical outcomes after acute myocardial infarction. Int J Cardiol. 2010; 145 (3): 476-80. DOI: 10.1016/j.ijcard.2009.12.029.
- Savage MP, Fischman DL. Percutaneous coronary intervention and the obesity paradox: fat chance. JACC Interv 2018; 11: 77-9. DOI: 10.1016/j.jcin.2017.07.031.
- Angerås O, Albertsson P, Karason K, et al. Evidence for obesity paradox in patients with acute coronary syndromes: a report from the Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry. Eur Heart J 2013; 34 (5): 345-53 DOI: 10.1093/eurheartj/ehs217.
- Faggioni M, Baber U, Afshar AE, et al. Effects of body mass index on clinical outcomes in female patients undergoing percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents: results from a patient-level pooled analysis of randomized clinical trials. JACC Cardiovasc Interv. 2018 Jan 8; 11 (1): 68-76. DOI: 10.1016/j.jcin.2017.06.060.
- Chumakova GA, Veselovskaya NG. Clinical significance of visceral obesity. Moscow. GEOTAR-Media. 2016. 160. (In Russ.) Чумакова Г.А., Веселовская Н.Г. Клиническое значение висцерального ожирения. М: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 160 с. ISBN 978-5-9704-3988-3.
- Kuznetsova TY, Chumakova GA, Druzhilov MA, et al. Clinical application of quantitative echocardiographic assessment of epicardial fat tissue in obesity. Russ J Cardiol 2017; 4: 81-7. (In Russ.) Кузнецова Т.Ю., Чумакова Г.А., Дружилов М.А. и др. Роль количественной эхокардиографической оценки эпикардальной жировой ткани у пациентов с ожирением в клинической практике. Российский кардиологический журнал 2017; 4: 81-7. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-4-81-87.
- Druzhilov MA, Druzhilova OYu, Kuznetsova TYu, et al. Obesity as cardiovascular risk factor: accent on quality and functional activity of adipose tissue. Russ J Cardiol 2015; 4: 111-7. (In Russ.) Дружилов М.А., Дружилова О.Ю., Кузнецова Т.Ю. и др. Ожирение как фактор сердечно-сосудистого риска: акцент на качество и функциональную активность жировой ткани. Российский кардиологический журнал 2015; 4: 111-7. DOI: 10.15829/1560-4071-2015-4-111-117.
- Druzhilov MA, Kuznetsova TY. Obesity associated atrial fibrillation: epicardial fat tissue in etiopathogenesis. Russ J Cardiol 2017; 7: 178-84. (In Russ.) Дружилов М.А., Кузнецова Т.Ю. Фибрилляция предсердий, ассоциированная с ожирением: роль эпикардальной жировой ткани в этиопатогенезе аритмии. Российский кардиологический журнал 2017; 7: 178-84. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-7-178-184.
- Ott AV, Chumakova GA, Veselovskaya NG. A resistance to leptin in development of different obesity phenotypes. Russ J Cardiol 2016; 4: 14-8. (In Russ.) Отт А.В., Чумакова Г.А., Веселовская Н.Г. Значение лептинорезистентности в развитии различных метаболических фенотипов ожирения. Российский кардиологический журнал 2016; 4: 14-8. DOI: 10.15829/1560-4071-2016-4-14-18.
- Chang VW, Langa KM, Weir D, et al. The obesity paradox and incident cardiovascular disease: A population-based study. PLoS ONE 2017. DOI: 10.1371/journal.pone.0188636.
- Antonopoulos A, Tousoulis D. The molecular mechanisms of obesity paradox. Cardiovascular Research 2017; 113: 1074-86. DOI: 10.1093/cvr/cvx106.
- Badimon L, Bugiardini R, Cenko E, et al. Position paper of the European Society of Cardiology—working group of coronary pathophysiology and microcirculation: obesity and heart disease. Eur Heart J 2017; 38: 1951-8. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx181.

ВЗАИМОСВЯЗЬ ФАКТОРОВ ВОСПАЛЕНИЯ И МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ ПРИ ОЖИРЕНИИ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ ВЫСОКОГО И ОЧЕНЬ ВЫСОКОГО РИСКА

Кологривова И. В., Кошельская О. А., Сулова Т. Е., Винницкая И. В., Кравченко Е. С., Трубачева О. А.

Цель. Изучение содержания FoxP3+ T-регуляторных лимфоцитов (Treg) при избыточной массе тела и ожирении у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) высокого и очень высокого риска, и взаимосвязи содержания Treg с параметрами обмена углеводов и липидов.

Материал и методы. Было проведено одномоментное поперечное исследование, в которое вошли 39 пациентов с АГ высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска с антропометрическими признаками избыточной массы тела и ожирения 1 степени. Для идентификации Treg определяли внутриклеточную экспрессию транскрипционного фактора FoxP3. В сыворотке крови определяли содержание C-реактивного белка высокочувствительным методом (hsCRP), лептина, адипонектина, параметры липидного и углеводного обмена.

Результаты. По данным ROC-анализа, содержание FoxP3+ Treg менее 3,18% позволяет идентифицировать пациентов с концентрацией hsCRP ≥ 3 мг/л (чувствительность определения — 74%; специфичность — 68%). Были выделены подгруппы, различающиеся по содержанию FoxP3+ T-регуляторных лимфоцитов (подгруппа 1: пациенты с уровнем FoxP3+ Treg $< 3,18\%$; подгруппа 2: пациенты с уровнем FoxP3+ Treg $> 3,18\%$). У пациентов подгруппы 1 была выявлена прямая взаимосвязь между содержанием FoxP3+ Treg-лимфоцитов и ХС-ЛВП ($R_s=0,564$; $p=0,012$). Женщины подгруппы 1 характеризовались большей окружностью талии по сравнению с женщинами в подгруппе 2 ($p=0,025$), тогда как у мужчин обеих подгрупп различия по окружности талии отсутствовали. В подгруппе 1 пациенты-мужчины характеризовались более низким содержанием ХС-ЛВП по сравнению с женщинами ($p=0,005$), однако, эти различия отсутствовали в подгруппе пациентов с содержанием FoxP3+ Treg $> 3,18\%$. Среди пациентов подгруппы 2 содержание FoxP3+ Treg у мужчин проявляло тенденцию к более высоким значениям, в сравнении с женщинами.

Заключение. У пациентов с АГ высокого и очень высокого риска при наличии избыточной массы тела и ожирения 1-й степени впервые установлена ассоциация между содержанием Treg-лимфоцитов и концентрацией ЛВП, что реализуется в случае выраженной активации процессов субклинического воспаления. Обнаружены гендерные особенности потенциальных механизмов увеличения содержания FoxP3+ Treg-лимфоцитов. Выявленные в нашем

исследовании взаимосвязи обосновывают возможность разработки новых подходов к стратификации кардиометаболического риска.

Российский кардиологический журнал 2018; 23 (5): 27–33
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-5-27-33>

Ключевые слова: артериальная гипертензия, ожирение, FoxP3+ T-регуляторные лимфоциты, липопротеины высокой плотности, C-реактивный белок, гендерные различия.

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия.

Кологривова И. В.* — к.м.н., н.с., отделение функциональной и лабораторной диагностики, Кошельская О. А. — д.м.н., профессор, в.н.с., отделение атеросклероза и хронической ишемической болезни сердца, Сулова Т. Е. — к.м.н., в.н.с., отделение функциональной и лабораторной диагностики, Винницкая И. В. — н.с., отделение атеросклероза и хронической ишемической болезни сердца, Кравченко Е. С. — м.н.с., отделение функциональной и лабораторной диагностики, Трубачева О. А. — к.м.н., н.с., отделение функциональной и лабораторной диагностики.

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

АГ — артериальная гипертензия, СД — сахарный диабет, ИБС — ишемическая болезнь сердца, АД — артериальное давление, ИМТ — индекс массы тела, Treg — T-регуляторные лимфоциты, ХС — холестерол, ТГ — триглицериды, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, hsCRP — C-реактивный белок, определенный высокочувствительным методом.

Рукопись получена 06.03.2018

Рецензия получена 12.03.2018

Принята к публикации 19.03.2018

INTERPLAY OF INFLAMMATION AND METABOLIC FACTORS IN COMORBID OBESITY AND ARTERIAL HYPERTENSION OF HIGH AND VERY HIGH RISK

Kologrivova I. V., Koshelskaya O. A., Suslova T. E., Vinnitskaya I. V., Kravchenko E. S., Trubacheva O. A.

Aim. Evaluation of the FoxP3+ T-regulatory lymphocytes (Treg) content in overweight and obesity in arterial hypertension (AH) patients of high and very high risk, and relation of Treg amount with the parameters of lipid and carbohydrate metabolism.

Material and methods. A momentary cross sectional study was done, that included 39 patients with AH of high and very high cardiovascular risk with anthropometric signs of overweight and grade 1 obesity. For identification of Treg, intracellular expression of FoxP3 transcriptional factor was assessed. In the blood serum, high sensitive C-reactive protein (hsCRP) was measured, with leptin, adiponectin, parameters of lipid and carbohydrate metabolism.

Results. By the ROC-analysis, the content of FoxP3+ Treg below 3,18% makes it to identify patients with hsCRP ≥ 3 mg/L (sensitivity — 74%; specificity — 68%). Subgroups were selected that differ by the content of FoxP3+ of T-regulatory lymphocytes (subgroup 1: patients with the level of FoxP3+ Treg $< 3,18\%$; subgroup 2: patients with FoxP3+ Treg $> 3,18\%$). In subgroup 1 patients there was direct correlation revealed of FoxP3+ Treg-lymphocytes content and HDL cholesterol ($R_s=0,564$; $p=0,012$). Females of subgroup 1 were characterized by higher waist circumference comparing to the females of subgroup 2 ($p=0,025$); in males, however, there were no differences in waist circumference. In subgroup 1 male

patients were characterized by lower HDL cholesterol comparing to women ($p=0,005$), however such difference was absent in the subgroup of patients with FoxP3+ Treg $> 3,18\%$. Among the patients of subgroup 2 the content of FoxP3+ Treg in males showed tendency to higher values comparing with females.

Conclusion. In AH patients of high and very high risk, overweight and obesity grade 1, first time an association revealed of Treg lymphocytes and HDL concentration, that is related to higher rate of subclinical inflammation. Gender specifics is found for potential mechanisms of increase of FoxP3+ Treg-lymphocytes. The relations that revealed in our study underscore an opportunity to develop novel approaches to cardiometabolic risk stratification.

Russ J Cardiol 2018; 23 (5): 27–33

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-5-27-33>

Key words: arterial hypertension, obesity, FoxP3+ T-regulatory lymphocytes, high density lipoproteins, C-reactive protein, gender difference.

Scientific-Research Institute of Cardiology, Tomsk National Research Medical Center of RAS, Tomsk, Russia.

Ожирение является независимым предиктором развития сердечно-сосудистых заболеваний и зачастую ассоциируется с другими факторами риска, такими как артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет (СД) 2 типа, дислипидемия. Гиперплазия жировой ткани, особенно, висцеральных депо, сопровождается развитием хронического субклинического воспаления, что увеличивает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и СД 2 типа [1].

Данные последних исследований указывают на важную патогенетическую роль Т-регуляторных лимфоцитов (Treg) в модуляции воспаления при ожирении. Treg поддерживают иммунную толерантность, подавляя работу клеток адаптивного (Т-хелперов, цитотоксических Т-лимфоцитов) и врожденного иммунитета (M1-макрофагов, нейтрофилов). Treg характеризуются внутриклеточной экспрессией транскрипционного фактора FoxP3, обладают атеропротективными свойствами и широко представлены в висцеральной жировой ткани, однако при развитии ожирения их количество и функциональная активность снижаются [1]. Большинство исследований, посвященных изучению FoxP3+ Treg-лимфоцитов при ожирении, выполнено на экспериментальных моделях и посвящено анализу содержания Treg, локализованных в жировых депо [2]. В то же время, данные о циркулирующих Treg, их взаимосвязи с другими маркерами хронического субклинического воспаления и метаболическими параметрами при ожирении у пациентов с АГ являются весьма немногочисленными.

Целью исследования стало изучение содержания FoxP3+ Т-регуляторных лимфоцитов при избыточной массе тела и ожирении у пациентов с АГ высокого и очень высокого риска, и их взаимосвязи с параметрами обмена углеводов и липидов.

Материал и методы

На базе НИИ кардиологии Томского национального исследовательского медицинского центра (директор — академик РАН С. В. Попов) в отделении атеросклероза и хронической ишемической болезни сердца (руководитель — проф. Е. Н. Павлюкова) было проведено одномоментное поперечное исследование, в которое вошли 39 пациентов с АГ высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска, из которых у 16 пациентов были зарегистрированы антропометрические признаки избыточной массы тела (индекс массы тела (ИМТ) 25–29 кг/м²) и у 23 пациентов — признаки ожирения 1 степени (ИМТ 30–35 кг/м²). Исследование было одобрено локальным этическим комитетом НИИ кардиологии. Всем пациентам проводили комплексное клинико-инструментальное и лабораторное обследование для верификации диагноза, исключения вторичных форм АГ, определения сочетания метаболических факторов

риска и уточнения состояния органов-мишеней. Диагноз АГ и стратификация риска больных устанавливались на основе действующих рекомендаций по управлению АГ [3].

Характеристика пациентов представлена в таблице 1. Критериями исключения из исследования являлись аорто-коронарное шунтирование в анамнезе; острые сосудистые осложнения давностью менее 6 месяцев (острое нарушение мозгового кровообращения, острый коронарный синдром, острый инфаркт миокарда); ожирение 2 степени и выше (ИМТ >35 кг/м²); подтвержденные вторичные формы артериальной гипертензии; тяжелая сопутствующая патология (печеночная, почечная недостаточность, онкологические заболевания); клинические и лабораторные признаки острого воспаления; отказ от участия в исследовании. Все обследованные пациенты получали регулярную комбинированную антигипертензивную терапию, позволяющую достигать целевых значений артериального давления (АД). Пациенты с ИБС получали также бета-адреноблокаторы и общепринятую терапию других классов. Пациенты с СД 2 типа получали стандартную сахароснижающую терапию (табл. 1). Межгрупповых различий по частоте приема статинов выявлено не было.

Материалом для исследования являлась венозная кровь, взятая утром натощак. Для идентификации Treg определяли внутриклеточную экспрессию транскрипционного фактора FoxP3 (все реагенты для фенотипирования клеток — Becton Dickinson, США). Пробы анализировали на проточном цитометре FACS Calibur (Becton Dickinson, США). Результаты учитывали по проценту клеток от CD4+ лимфоцитов.

В сыворотке крови методом иммуноферментного анализа определяли содержание инсулина, С-пептида инсулина (оба набора — AccuBind, США), С-реактивного белка высокочувствительным методом (hsCRP, набор Вектор-БЕСТ, Россия), лептина и адипонектина (оба набора — Mediagnost, Германия). Концентрацию глюкозы определяли глюкозооксидазным методом. Определяли степень инсулинорезистентности путем расчета индекса НОМА (Homeostasis model assessment). Исследовали липидный спектр крови (содержание общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛВП), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛНП), соотношение ХС-ЛНП/ХС-ЛВП) (наборы ЗАО “Диакон-ДС”, Россия). Иммунотурбидиметрическим методом определяли процентное содержание гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}) в крови (DiaSys, Германия).

Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета программ SPSS 11.5 for Windows. Для определения характера распределения параметров в выборках использовали критерий Шапиро-

Таблица 1

Характеристика пациентов, вошедших в исследование (Me (x; y))

Параметр	Пациенты с избыточной массой тела (n=16)	Пациенты с ожирением (n=23)	p
Пол, муж/жен	9/7	7/16	0,185
Возраст, лет	60,0 (52,0; 64,0)	60,5 (56,0; 63,0)	0,965
Продолжительность АГ, лет	7,5 (5,0; 13,5)	13,0 (10,0; 20,0)	0,152
Офисное систолическое АД, мм рт.ст.	120 (120; 134)	128 (120; 138)	0,381
Офисное диастолическое АД, мм рт.ст.	76 (70; 80)	80 (77; 80)	0,381
Блокаторы РААС, n (%)	9 (56,3%)	14 (60,9%)	1,000
Антагонисты кальция, n (%)	3 (18,8%)	11 (47,8%)	0,093
Селективные β1-адреноблокаторы, n (%)	6 (37,5%)	9 (43,5%)	1,000
Диуретики, n (%)	6 (37,5%)	10 (43,4%)	0,752
СД 2 типа, n (%)	8 (50%)	14 (61%)	0,531
Продолжительность СД 2 типа, лет	4,0 (1,0; 11,0)	10,0 (3,0; 14,0)	0,143
Ишемическая болезнь сердца, n (%) (стенокардия напряжения II-III ФК)	9 (56%)	11 (48%)	0,478
Атеросклероз сонных артерий, n (%)	10 (63%)	14 (61%)	1,000
hsCRP, мг/л	3,67 (1,98; 6,27)	3,99 (1,59; 9,38)	0,969
ИМТ, кг/м ²	28,60 (27,10; 29,32)	32,35 (31,20; 33,20)	<0,001
Окружность талии, см	99,5 (94,5; 105,0)	105,0 (96,5; 110,5)	0,069
Глюкоза натощак, мМ	5,7 (4,9; 6,9)	5,9 (5,4; 7,7)	0,671
Инсулин, мкМЕ/мл	11,35 (7,68; 17,35)	11,91 (9,17; 18,39)	0,821
С-пептид, нг/мл	3,01 (1,84; 3,22)	2,41 (2,15; 4,37)	0,382
HbA _{1c} , %	8,00 (6,47; 9,21)	6,95 (5,88; 8,34)	0,241
ОХС, мМ	4,76 (4,36; 5,36)	5,35 (4,56; 5,91)	0,222
ТГ, мМ	1,49 (1,29; 2,60)	1,78 (1,38; 2,45)	0,531
ЛНП, мМ	3,18 (2,33; 3,54)	3,10 (2,72; 4,06)	0,451
ЛВП, мМ	1,08 (0,96; 1,16)	1,15 (0,87; 1,31)	0,707
ЛНП/ЛВП	2,95 (2,31; 3,27)	2,75 (2,24; 3,43)	0,891
Лептин, нг/мл	8,31 (7,57; 18,21)	23,64 (17,65; 50,35)	0,073
Адипонектин, нг/мл	4,55 (4,29; 11,49)	8,20 (4,79; 13,12)	0,731
Лептин/адипонектин	1,77 (0,75; 2,82)	2,58 (1,77; 7,38)	0,138
FoxP3+ Treg, %	3,27 (2,77; 4,75)	2,81 (2,41; 4,45)	0,460

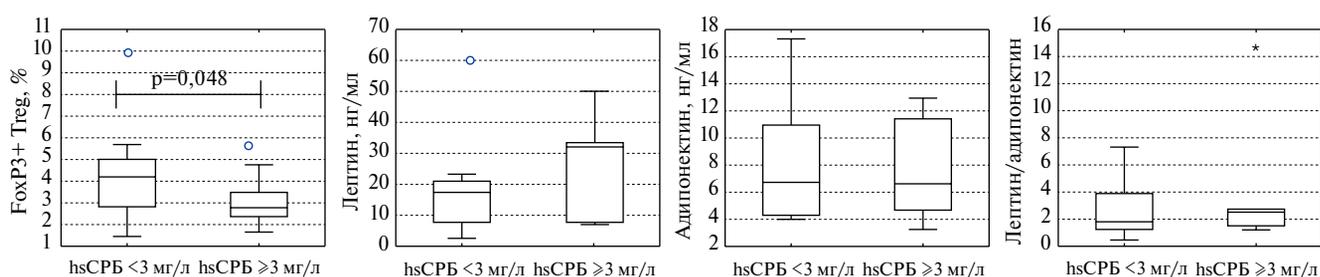


Рис. 1. Содержание FoxP3+ T-регуляторных лимфоцитов и адипокинов в сыворотке у пациентов с избыточной массой тела и ожирением в зависимости от концентрации hsCRP.

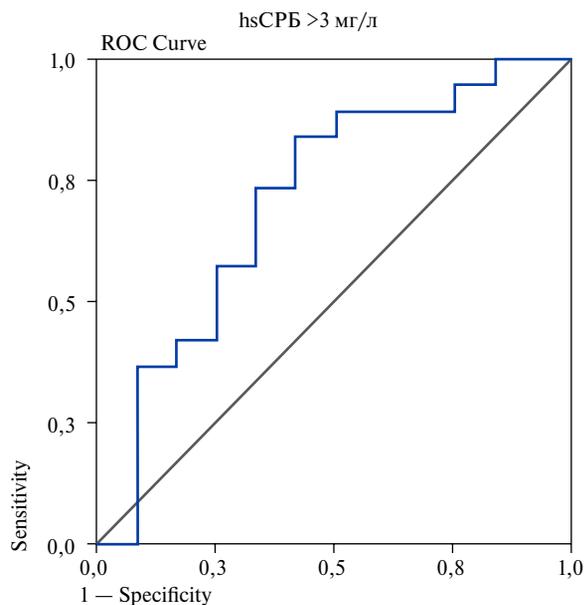
Уилкса. Результаты представляли в виде медианы и интерквартильного размаха (Me (x; y)). Оценку достоверности различий между выборками проводили с помощью непараметрического U-критерия Манна-Уитни. Корреляционный анализ проводили по методу Спирмена. Различия считали значимыми при уровне $p < 0,05$.

Результаты

Пациенты с избыточной массой тела и ожирением не различались по основным клинико-метаболическим характеристикам, за исключением значений ИМТ и окружности талии (табл. 1). Выявлена тенденция к увеличению содержания лептина у пациентов с ожирением, однако концентрации hsCRP и содер-

жание FoxP3+ Treg были сопоставимыми ($p > 0,05$). Дальнейший анализ был проведен в объединенной выборке пациентов с избыточной массой тела и ожирением 1 степени.

Известно, что увеличение содержания hsCRP более 3 мг/л является общепризнанным маркером



Величина cut-off FoxP3+ Treg < 3,18%
 AUC: 0,715
 95% CL: 0,517-0,913
 Чувствительность: 0,74
 Специфичность: 0,68

Рис. 2. ROC-анализ. Определение порогового значения (величины cut-off) содержания FoxP3+ T-регуляторных лимфоцитов для выявления пациентов с повышенной концентрацией hsCRP в сыворотке.

высокого кардиоваскулярного риска [4]. Мы провели исследование содержания FoxP3+ T-регуляторных лимфоцитов и адипокинов у пациентов в зависимости от концентрации hsCRP в сыворотке. Пациенты с концентрацией hsCRP ≥ 3 мг/л характеризовались сниженным содержанием FoxP3+ T-регуляторных лимфоцитов в периферической крови в сравнении с пациентами, у которых уровень в крови hsCRP был ниже 3 мг/л ($p = 0,048$). Несмотря на то, что в группе пациентов с hsCRP ≥ 3 мг/л были выявлены высокие концентрации лептина и повышенное соотношение концентраций лептина/адипонектина, значимых межгрупповых различий по содержанию адипокинов мы не обнаружили (рис. 1).

Корреляционный анализ показал наличие обратной взаимосвязи средней силы между содержанием FoxP3+ T-регуляторных лимфоцитов и концентрацией hsCRP ($R_s = -0,471$; $p = 0,008$). Значения ИМТ и концентрации глюкозы натощак имели прямую корреляционную связь с величиной соотношения лептин/адипонектин ($R_s = 0,585$; $p = 0,028$ и $R_s = 0,583$; $p = 0,029$, соответственно). Хотя взаимосвязь между содержанием FoxP3+ Treg и соотношением лептин/адипонектин отсутствовала, у многих пациентов, вошедших в исследование, низкое содержание Treg соответствовало высоким значениям соотношения лептин/адипонектин, и наоборот.

Проведенный ROC-анализ показал, что содержание FoxP3+ Treg < 3,18% позволяет выявить среди пациентов с ожирением и избыточной массой тела тех, кто характеризуется повышением концентрации hsCRP ≥ 3 мг/л (чувствительность определения составила 74%; специфичность — 68%) (рис. 2).

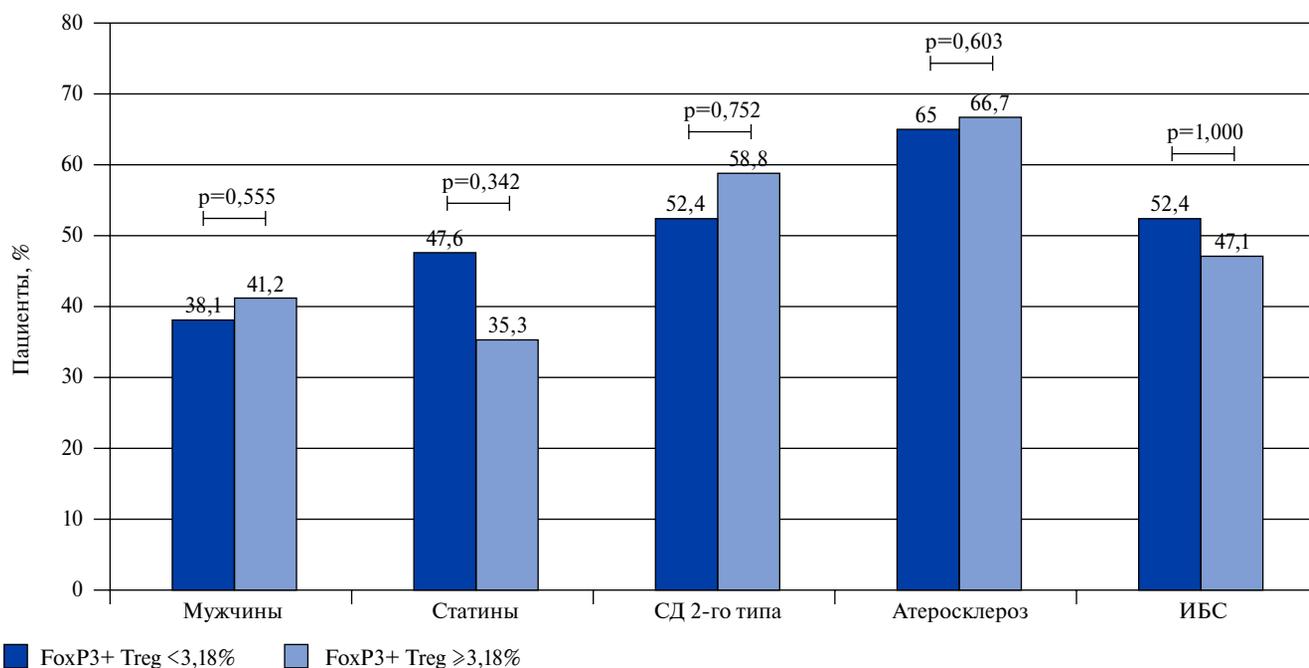


Рис. 3. Относительная доля пациентов мужского пола; пациентов, принимающих статины; пациентов с СД 2 типа; пациентов с атеросклерозом; пациентов с ИБС в подгруппах с различным содержанием FoxP3+ T-регуляторных лимфоцитов.

Таблица 2

**Характеристики пациентов (мужчин и женщин)
в зависимости от содержания FoxP3+ Т-регуляторных лимфоцитов в циркуляции (Ме (x;y))**

Параметр	FoxP3+ Treg <3,18%		FoxP3+ Treg >3,18%	
	Мужчины (n=8)	Женщины (n=13)	Мужчины (n=7)	Женщины (n=10)
Возраст, лет	56,5 (51,5; 60,5)	61,0 (59,0; 63,0)	63,0 (54,0; 66,0)	61,5 (57,0; 62,0)
hsCRP, мг/л	6,23 (2,91; 7,81)	7,87 (3,29; 10,76)	2,33 (1,76; 3,67) [#]	1,59 (1,20; 4,14) [#]
ИМТ, кг/м ²	30,67 (28,00; 32,52)	32,35 (31,09; 32,82)	29,32 (28,37; 32,02)	30,12 (29,40; 31,20)
Окружность талии, см	105,0 (98,0; 111,0)	105,0 (98,0; 110,0)	102,0 (96,0; 106,0)	92,0 (91,0; 96,0) [#]
Глюкоза натощак, мМ	5,4 (5,0; 7,3)	5,90 (5,10; 6,92)	5,80 (4,80; 6,79)	5,90 (5,40; 6,90)
Инсулин, мкМЕ/мл	6,69 (8,68; 15,43)	11,91 (9,58; 18,41)	13,45 (7,13; 16,58)	9,47 (7,68; 18,39)
С-пептид, нг/мл	2,41 (1,97; 3,24)	3,37 (2,15; 4,37)	2,44 (2,25; 2,98)	3,03 (0,98; 3,29)
HbA _{1c} , %	6,90 (6,36; 6,90)	7,40 (7,00; 8,98)	7,23 (5,11; 7,70)	8,30 (5,70; 9,26)
ОХС, мМ	5,17 (4,21; 5,91)	5,39 (4,80; 5,81)	4,74 (4,60; 4,77)	4,99 (3,10; 6,53)
ТГ, мМ	1,97 (1,38; 2,48)	1,69 (1,38; 2,71)	1,63 (1,39; 1,92)	1,38 (0,97; 2,14)
ЛНП, мМ	3,04 (2,58; 3,75)	3,10 (2,58; 3,83)	2,86 (2,70; 3,13)	3,42 (1,80; 4,46)
ЛВП, мМ	0,93 (0,74; 1,09)	1,26 (1,15; 1,34) [*]	1,00 (0,96; 1,10)	1,06 (0,90; 1,34)
ЛНП/ЛВП	2,97 (2,70; 4,17)	2,35 (2,10; 3,01)	2,93 (2,28; 3,26)	3,22 (1,68; 3,46)

Примечание: [#] — уровень значимости различий между пациентами одного пола $p < 0,05$, ^{*} — уровень значимости различий между мужчинами и женщинами $p < 0,05$.

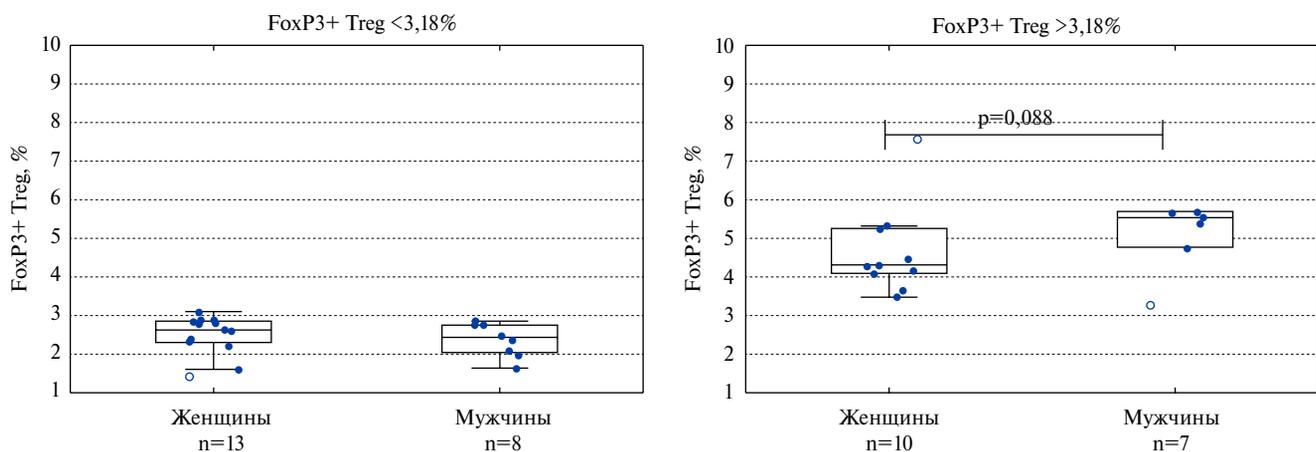


Рис. 4. Содержание FoxP3+ Т-регуляторных лимфоцитов в подгруппах пациентов в зависимости от пола.

Мы выделили подгруппы, различающиеся по содержанию FoxP3+ Т-регуляторных лимфоцитов (подгруппа 1: пациенты с уровнем FoxP3+ Treg < 3,18%; подгруппа 2: пациенты с уровнем FoxP3+ Treg > 3,18%). Межгрупповых различий по соотношению мужчин и женщин и числу пациентов на терапии статинами обнаружено не было. Количество пациентов с СД 2 типа, ИБС и документированным атеросклерозом сонных артерий также было сопоставимым (рис. 3).

Следующий этап нашего исследования был направлен на выявление возможных гендерных различий в подгруппах пациентов с различным содержанием FoxP3+ Treg лимфоцитов. Мужчины и женщины в подгруппе 1, как и ожидалось, характеризовались более высокой концентрацией hsCRP в сыворотке ($p = 0,022$ и $p = 0,026$, соответственно) (табл. 2).

Окружность талии была больше у женщин подгруппы 1 по сравнению с женщинами в подгруппе 2 ($p = 0,025$), тогда как у мужчин обеих подгрупп различия по окружности талии отсутствовали. Примечательно, что только в подгруппе 1 пациенты-мужчины характеризовались более низким содержанием ХС-ЛВП по сравнению с женщинами ($p = 0,005$). Выявленные гендерные различия по уровню ХС-ЛВП согласуются с данными когортных исследований и международными рекомендациями, однако, как показывают наши данные, эти различия отсутствовали в подгруппе пациентов с содержанием FoxP3+ Treg > 3,18% (табл. 2). Кроме того, среди пациентов подгруппы 2 содержание FoxP3+ Treg у мужчин проявляло тенденцию к более высоким значениям, в сравнении с женщинами (рис. 4).

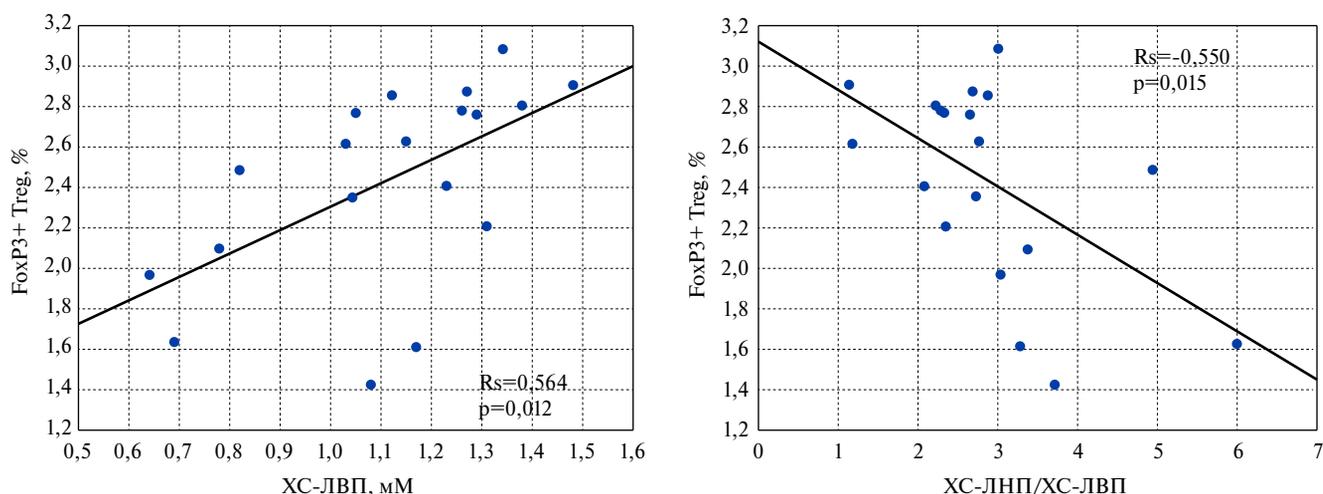


Рис. 5. Взаимосвязи между содержанием FoxP3+ T-регуляторных лимфоцитов и параметрами липидного спектра у пациентов с уровнем FoxP3+ Treg <3,18%.

По данным корреляционного анализа у пациентов с уровнем FoxP3+ Treg <3,18% (подгруппа 1) была выявлена прямая взаимосвязь между содержанием FoxP3+ Treg-лимфоцитов и ХС-ЛВП ($R_s=0,564$; $p=0,012$) и обратная — между содержанием FoxP3+ Treg и соотношением ХС-ЛНП/ХС-ЛВП (рис. 5).

Обсуждение

В настоящее время взаимосвязь между функционированием иммунной системы и структурно-функциональными особенностями жировой ткани не вызывает сомнений [5]. Хотя по данным экспериментальных и клинических исследований показано, что при ожирении имеет место снижение содержания FoxP3+ T-регуляторных лимфоцитов в жировой ткани, широко представленных в стромально-сосудистой фракции жира при нормальном весе [2], сведения о том, как изменяется содержание Treg в периферической крови при ожирении, крайне немногочисленны [1]. Вместе с тем, потенциально они могли бы иметь важное значение для стратификации кардиометаболического риска у пациентов с ожирением, что представляет собой важную и недостаточно изученную научную проблему.

Увеличение содержания hsCRP более 3 мг/л является общепризнанным маркером высокого риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [4]. Имеются данные о том, что CD4+FoxP3+ лимфоциты могут вносить важный вклад в атерогенез, и снижение их содержания ассоциируется с повышенным риском острых коронарных событий [6]. В нашем исследовании мы показали, что снижение содержания Treg при ожирении ниже 3,18% может идентифицировать пациентов с повышенным содержанием hsCRP при высокой чувствительности и специфичности. В отличие от hsCRP, Treg играют защитную роль при развитии метавоспаления при ожирении

и атерогенезе, поэтому выявление факторов, которые потенциально могут влиять на содержание Treg у пациентов с ожирением, представляется важным для разработки возможных подходов к коррекции провоспалительных изменений [7].

Как известно, лептин способен подавлять активность Treg, связываясь со специфическими рецепторами на их поверхности [8]. В нашем исследовании мы не выявили значимых различий концентраций лептина при различном содержании hsCRP или Treg у пациентов с ожирением, хотя, возможно, это связано с небольшим объемом выборки.

В нашей работе мы впервые показали наличие гендерных различий взаимосвязи между количеством циркулирующих Treg с концентрацией ХС-ЛВП у пациентов АГ высокого и очень высокого риска с избыточной массой тела и ожирением 1-й степени. На это указывают данные корреляционного анализа и более высокое содержание ХС-ЛВП у мужчин с Treg >3,18%. Данные исследований последних нескольких лет свидетельствуют о том, что выявленные закономерности имеют патогенетическое обоснование. Метаболизм Treg в значительной степени зависит от окислительного фосфорилирования жирных кислот в митохондриях (в отличие от T-эффекторов, привязанных к аэробному гликолизу). Показано, что Treg характеризуются высоким уровнем экспрессии скэвенджер-рецепторов класса В типа I (SR-BI) на своей поверхности, что позволяет им связывать и поглощать ЛВП в больших количествах по сравнению с другими популяциями T-лимфоцитов [9]. Молекулярные механизмы, лежащие в основе влияния ЛВП на функцию Treg, остаются мало изученными. Выдвигаются предположения, что в роли активаторов Treg могут выступать такие компоненты ЛВП, как олеиновая кислота, апобелок А1 или сфингозин-1-фосфат [9, 10].

Роль пониженного содержания ЛВП как фактора риска неблагоприятных сердечно-сосудистых собы-

тий до настоящего времени не является очевидной. Существующие подходы к коррекции уровня ЛВП (ниацин, фибраты, миметики ЛВП и др.) требуют четкого выделения целевой популяции пациентов для того, чтобы потенциальная польза от назначения препаратов превосходила возможные побочные эффекты терапии [11]. Данные нашего исследования свидетельствуют о том, что низкое содержания FоxP3+ Treg-лимфоцитов может являться одним из возможных биомаркеров для определения пациентов повышенного кардиоваскулярного риска, требующих коррекции сниженного уровня ХС-ЛВП.

Интерес представляют обнаруженные в нашей работе гендерные различия по количеству Treg в подгруппе пациентов с содержанием FоxP3+ Treg >3,18%. Показано, что у женщин воспалительные процессы протекают более активно, чем у мужчин. Современные гипотезы отчасти объясняют это влиянием фактора FоxP3, локализованного в X-хромосоме, и гормональными колебаниями [12]. Все женщины, включенные в наше исследование, были в периоде постменопаузы. В то же время, жировая ткань при ожирении является источником продукции эстрогенов, опосредованной работой фермента ароматазы в белой жировой ткани. Показано, что эстрогены усиливают работу Treg-лимфоцитов [13]. Нами обнаружено, что женщины с содержанием FоxP3+ Treg >3,18% характеризовались меньшей окружностью талии, в сравнении с женщинами с содержанием FоxP3+ Treg <3,18%, тогда как у мужчин различий по окружности талии, которая является косвенным признаком абдоминального ожирения, выявлено не было. С одной стороны, значительный объем абдоминального жирового депо является важным фактором риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, с другой — в ряде случаев может оказывать относительный протективный эффект, способствуя поддержанию функционирования Treg у пациентов с ожирением. Факторы, потенциально

вовлеченные в данный процесс, и возможные механизмы формирования гендерных особенностей работы Treg, требуют дальнейшего изучения в проспективных исследованиях.

В нашей работе различий по частоте выявления СД 2 типа, ИБС, атеросклероза сонных артерий среди пациентов с различным содержанием FоxP3+ Treg-лимфоцитов и hsCRP документировано не было, что может объясняться сравнительно небольшим объемом выборки пациентов и одномоментным характером исследования. Это обстоятельство является ограничением настоящей работы и диктует необходимость проведения дальнейших проспективных исследований.

Заключение

В ходе нашего исследования у пациентов с АГ высокого и очень высокого риска при наличии избыточной массы тела и ожирения 1-й степени впервые установлена ассоциация между содержанием Treg-лимфоцитов и концентрацией ЛВП, что реализуется именно в группе пациентов с выраженными признаками активации процессов субклинического воспаления. Полученные нами данные свидетельствуют также о наличии гендерных особенностей потенциальных механизмов увеличения содержания FоxP3+ Treg-лимфоцитов выше порогового уровня 3,18%: у мужчин содержание FоxP3+ Treg превышает такое у женщин, несмотря на менее выраженную степень абдоминального ожирения у последних. Документированная в нашем исследовании взаимосвязь параметров иммунометаболизма с маркерами хронического субклинического воспаления у пациентов с АГ и избыточной массой тела/ожирением обосновывает возможность разработки новых подходов к стратификации кардиометаболического риска.

Благодарности. Статья подготовлена в рамках темы фундаментальных исследований № АААА-А15-115123110026-3.

Литература

- Wagner N-M, Brandhorst G, Czepluch F, et al. Circulating regulatory T cells are reduced in obesity and may identify subjects at increased metabolic and cardiovascular risk. *Obesity*. 2013; 21 (3): 461-8. DOI: 10.1002/oby.20087.
- Feuerer M, Herrero L, Cipoletta D, et al. Lean, but not obese, fat is enriched for a unique population of regulatory T cells that affect metabolic parameters. *Nature Med*. 2009; 15: 930-9. DOI: 10.1038/nm.2002.
- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2013; 31 (7): 1281-357. DOI: 10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc.
- Yousuf O, Mohanty BD, Martin SS, et al. High-sensitivity C-reactive protein and cardiovascular disease: a resolute belief or an elusive link? *J Am Coll Cardiol*. 2013; 62 (5): 397-408. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.05.016.
- Newton R, Priyadarshini B, Turka LA. Immunometabolism of regulatory T cells. *Nat Immunol*. 2016; 17 (6): 618-25. DOI:10.1038/ni.3466.
- Emoto T, Sasaki N, Yamashita T. Regulatory/effector T-cell ratio is reduced in coronary artery disease. *Circ J*. 2014; 78: 2935-41. DOI: 10.1253/circj.CJ-14-0644.
- Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature* 2006; 444: 860-7. DOI: 10.1038/nature05485.
- De Rosa V, Proccaccini C, Calli G, et al. A key role of leptin in the control of regulatory T cell proliferation. *Immunity*. 2007; 26 (2): 241-55. DOI: 10.1016/j.immuni.2007.01.011.
- Rueda CM, Rodríguez-Perea AL, Moreno-Fernandez M, et al. High density lipoproteins selectively promote the survival of human regulatory T cells. *J Lipid Res*. 2017; 58 (8): 1514-23. DOI: 10.1194/jlr.M072835.
- Liu G, Yang K, Burns S, et al. S1P1-mTOR axis directs the reciprocal differentiation of TH1 and regulatory T cells. *Nat Immunol*. 2010; 11 (11): 1047-56. DOI: 10.1038/ni.1939.
- Mahdy Ali K, Wonnert A, Huber K, et al. Cardiovascular disease risk reduction by raising HDL cholesterol — current therapies and future opportunities. *Br J Pharmacol*. 2012; 167 (6): 1177-94. DOI: 10.1111/j.1476-5381.2012.02081.x.
- Nie J, Li YY, Zheng SG, et al. FOXP3+ Treg Cells and Gender Bias in Autoimmune Diseases. *Front Immunol*. 2015; 6: 493. DOI: 10.3389/fimmu.2015.00493.
- Kologrivova IV, Vinnitskaya IV, Koshelskaya OA, et al. Visceral obesity and cardiometabolic risk: features of hormonal and immune regulation. *Obesity and metabolism*. 2017; 14 (3): 3-10. (In Russ.) Кологривова И.В., Винницкая И.В., Кошельская О.А. и др. Висцеральное ожирение и кардиометаболический риск: особенности гормональное и иммунной регуляции. *Ожирение и метаболизм*. 2017; 14 (3): 3-10. DOI: <http://dx.doi.org/10.14341/omet201733-10>.

ФАКТОРЫ РИСКА РЕСТЕНОЗА КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ ПОСЛЕ СТЕНТИРОВАНИЯ У ЖЕНЩИН С ОЖИРЕНИЕМ В ПЕРИОД МЕНОПАУЗЫ

Осипова Е. С.^{1,3}, Веселовская Н. Г.^{1,2,3}, Чумакова Г. А.^{1,2,3}, Елыкомов В. А.¹

Цель. Изучить предоперационные факторы риска (ФР), наиболее значимо связанные с рестенозом коронарных артерий (КА) у женщин с ожирением в период менопаузы.

Материал и методы. В исследование было включено 94 женщины в возрасте 44-70 лет (55,44±6,3 лет) с ожирением I-III степени по классификации ВОЗ (2003г), с ИБС: стабильной стенокардией напряжения II-IV ф.к. с показанием к стентированию одной КА. Группу 1 (n=19) составили пациентки с рестенозом в зоне стентирования КА; группу 2 (n=65) — пациентки без рестеноза и других сердечно-сосудистых осложнений (ССО). В группах сравнения был проведен анализ основных и дополнительных ФР, далее с помощью метода логистической регрессии — поиск наиболее неблагоприятной совокупности ФР, связанной с рестенозом КА у женщин с ожирением в период менопаузы.

Результаты. У пациенток группы 1 (n=19) в предоперационном периоде были определены более высокие показатели уровней глюкозы (p=0,044), инсулина крови (p=0,036), индекса HOMA-IR (p=0,052), липопротеина(a) (p=0,003), интерлейкина-6 (p=0,003), фактора некроза опухоли-α (p=0,001), лептина (p=0,003), а также более высокие показатели возраста (p=0,01). Наиболее неблагоприятной совокупностью ФР, связанных с рестенозом КА, стали показатель, характеризующий висцеральное ожирение — толщина эпикардиальной жировой ткани (тЭЖТ), инсулин и показатель возраста.

Заключение. Полученная совокупность ФР позволяет выбрать более перспективные и рациональные схемы медикаментозной и немедикаментозной профилактики рестеноза КА. Полученные данные являются ценным материалом для проведения дальнейших научных исследований с изучением роли нейрогуморальной и провоспалительной активности висцеральной жировой ткани в риске ССО у пациентов с ожирением.

Российский кардиологический журнал 2018; 23 (5): 34–39
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-5-34-39>

Ключевые слова: ожирение, рестеноз коронарных артерий, менопауза, факторы риска.

¹ФГБОУ ВО Алтайский государственный медицинский университет Минздрава России, Барнаул; ²ФГБУ НИИ Комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, СО РАМН, Кемерово; ³КГБУЗ Алтайский краевой кардиологический диспансер, Барнаул, Россия.

Осипова Е. С.* — аспирант кафедры терапии и общей врачебной практики с курсом ДПО, Веселовская Н. Г. — д.м.н., ассистент кафедры терапии и общей врачебной практики с курсом ДПО, с.н.с. отдела мультифокального атеросклероза, зав. кардиологическим отделением № 4, Чумакова Г. А. — д.м.н., профессор кафедры терапии и общей врачебной практики с курсом ДПО, в.н.с. отдела мультифокального атеросклероза, Елыкомов В. А. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии и общей врачебной практики с курсом ДПО.

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

ДАД — диастолическое артериальное давление, ИЛ-6 — интерлейкин-6, ИМТ — индекс массы тела, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИР — инсулинорезистентность, КА — коронарные артерии, ЛПА — липопротеин "а", САД — систолическое артериальное давление, ТГ — триглицериды, тЭЖТ — толщина эпикардиальной жировой ткани, ФНО-α — фактор некроза опухоли-α, ФР — фактор риска, ХС — общий холестерин, ХС ЛПВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС ЛПНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, HOMA-IR — Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance, ApoA1 — аполипопротеин A1, ApoB — аполипопротеин B.

Рукопись получена 13.03.2018
 Рецензия получена 04.04.2018
 Принята к публикации 12.04.2018

RISK FACTORS OF CORONARY ARTERIES RESTENOSIS AFTER STENTING IN POSTMENOPAUSAL WOMEN WITH OBESITY

Osipova E. S.^{1,3}, Veselovskaya N. G.^{1,2,3}, Chumakova G. A.^{1,2,3}, Elykomov V. A.¹

Aim. To assess the preoperational risk factors (RF) most significantly related to coronary arteries (CA) restenosis in postmenopausal women with obesity.

Material and methods. To the study, 94 women included, age 44-70 y.o. (55.44±6.3 y.o.) with obesity of I-III grade by WHO (2003), and CHD: stable angina II-IV functional class, with indicated stenting of one of CA. Group 1 (n=19) consisted of restenosis patients with restenosis in the zone CA stenting; group 2 (n=65) — no restenosis and no other cardiovascular complications (CVC). In the comparison groups, analysis of the main and additional RF was done, and with the logistic regression — search for the most adverse RF combination related to CA restenosis in women with obesity and post-menopause.

Results. In the group 1 patients, during the post-surgery period, the highest levels of glucose were found (p=0,044), of blood insulin (p=0,036), index HOMA-IR (p=0,052), lipoprotein(a) (p=0,003), interleukin-6 (p=0,003), tumor necrosis factor α (p=0,001), leptin (p=0,003), and older age (p=0,01). Most adverse RF combination related to CA restenosis, were epicardial fat tissue thickness, insulin and age.

Conclusion. The revealed RF combination makes it to select most perspective and rational schemes of medication and non-medication prevention of CA restenosis. The data is a worthy material for further research on the roles of neurohumoral and pro-inflammatory activity of visceral fat tissue in CVC risk in obesity patients.

Russ J Cardiol 2018; 23 (5): 34–39
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-5-34-39>

Key words: obesity, coronary restenosis, menopause, risk factors.

¹Altai State Medical University of the Ministry of Health, Barnaul; ²SRI of Complex Issues of Cardiovascular Diseases SD RAS, Kemerovo; ³Altai Kray Cardiological Dispensary, Barnaul, Russia.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) занимает лидирующие позиции среди причин смертности населения во всем мире в течение последних 15 лет, особенно, в женской популяции. При этом в России смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в 5-7 раз выше, чем в европейских странах [1].

Ожирение является одним из ведущих поддающихся коррекции факторов риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний [2]. Ежегодное увеличение распространенности ожирения во всем мире было названо глобальной пандемией [3].

Установлено, что распространенность ожирения выше среди женщин по сравнению с мужчинами, при этом индекс массы тела (ИМТ) увеличивается с возрастом [4]. Женщины в период менопаузы наиболее подвержены развитию ожирения, особенно, висцерального. Это связано со снижением уровней прогестерона и эстрогена [5]. Висцеральная жировая ткань участвует в регуляции метаболических процессов, ангиогенезе, а также модуляции реакции воспаления [6].

Для лечения стенотического поражения коронарных артерий (КА) применяется метод чрескожного коронарного вмешательства со стентированием, поскольку он является малотравматичным и связан с меньшим количеством осложнений. Однако, сохраняется проблема рестеноза в зоне стентирования, частота возникновения которого колеблется от 12 до 32% в разных клинических группах [7].

Таким образом, актуально изучение предикторов рестеноза КА, с использованием новых данных о роли нейрогуморальной активности висцеральной жировой ткани, локальных жировых депо в сердечно-сосудистой патологии с целью профилактики осложнений и улучшения прогноза после реваскуляризации.

Цель: изучить факторы риска (ФР), наиболее значимо связанные с рестенозом КА у женщин с ожирением в период менопаузы.

Материал и методы

В исследовании участвовали 94 пациентки, находящиеся на стационарном лечении в КГБУЗ “Алтайский краевой кардиологический диспансер” в возрасте 44-70 ($55,44 \pm 6,3$) лет с общим ожирением I-III степени по классификации ВОЗ (2003г), находящиеся в периоде менопаузы в течение $9,5 \pm 1,1$ лет, с ИБС: стабильной стенокардией напряжения II-IV ф.кл., с показаниями к стентированию одной КА.

Всем пациенткам проводились антропометрические измерения (ИМТ, окружность талии). Оценка метаболических, нейрогуморальных факторов, провоспалительных маркеров, показателей инсулинорезистентности (ИР) проводилась с помощью лабораторных методов исследования. Всем пациенткам были определены уровни общего холестерина (ХС)

крови, холестерина липопротеидов высокой (ХС ЛПВП), низкой плотности (ХС ЛПНП) и триглицеридов (ТГ), аполипопротеин А1 (АпоА1), аполипопротеин В (АпоВ) и липопротеин “а” (ЛП_а) оценивались с использованием метода, основанного на измерении иммунопреципитации. Также всем пациенткам была проведена оценка уровней глюкозы, инсулина крови (методом иммуноферментного анализа) и расчет индекса НОМА-IR, который проводился по формуле: [инсулин натощак (мкМЕ/мл) x глюкоза крови натощак (ммоль/л)]/22,5. Определение концентрации адипокинов и цитокинов — фактора некроза опухоли- α (ФНО- α), интерлейкина-6 (ИЛ-6), адипонектина — в сыворотке крови проводили методом количественного твердофазного иммуноферментного анализа, концентрация резистина и лептина измерялась “сэндвич”-методом иммуноферментного анализа.

Степень эпикардиального ожирения оценивалась методом эхокардиографии. Измерение линейной толщины эпикардиальной жировой ткани (тЭЖТ) проводилось в В-режиме в стандартной левой парастернальной позиции по длинной оси левого желудочка за свободной стенкой правого желудочка в диастолу.

Также всем пациентом проводились нагрузочные пробы — велоэргометрия. Проба расценивалась как положительная при возникновении приступа стенокардии, депрессии сегмента ST не менее чем в двух смежных отведениях на 2 мм и более от изолинии.

При наличии положительного теста по велоэргометрии пациенткам проводилась коронароангиография. Показанием к стентированию симптом-зависимой артерии было выявление гемодинамически значимого стеноза более 70%. Для стентирования КА использовались стенты без лекарственного покрытия. Определение тяжести поражения коронарного русла проводили по шкале SYNTAX. В исследование были включены пациенты только с умеренным поражением коронарного русла (средний балл по шкале SYNTAX составил $15,68 \pm 3,85$).

С целью оценки исходов реваскуляризации миокарда наблюдение за пациентками проводилось в течение 1 года ($9,4 \pm 1,2$ месяцев). В этот период пациентки проходили повторные нагрузочные тесты с диагностической целью. В случае положительного теста далее проводилась коронарография с оценкой зоны стентирования. Рестенозом считалось сужение просвета стента на 50% и более. В случае неполных, отрицательных или сомнительных нагрузочных тестов проводилась мультиспиральная компьютерная томография КА с контрастированием. У 20% женщин был выявлен рестеноз КА в зоне стентирования.

Таким образом, было сформировано две группы пациенток: первая группа — с рестенозом КА: P(+), n=19 и вторая группа — без рестеноза и других сер-

Таблица 1

Сравнительная характеристика клинических ФР у женщин в группах с рестенозом и без рестеноза КА

Факторы риска	Женщины		p
	P(+), n=19	P(-), n=65	
ИМТ, кг/м ²	33,9±2,4	33,5±2,7	0,357
Окружность талии, см	89,4 (80; 104)	89,5 (81; 102)	0,902
САД, мм рт.ст.	146 (110; 170)	145 (110; 180)	0,567
ДАД, мм рт.ст.	92 (70; 100)	89 (60; 110)	0,224
Табакокурение, n (%)	2 (2,4%)	4 (4,76%)	0,249
Наследственность, n (%)	16 (19%)	13 (15,1%)	0,621
Возраст, (лет)	59,6±6,1	55,4±6,3	0,01

Таблица 2

Сравнительная характеристика метаболических показателей у женщин в группах с рестенозом и без рестеноза КА

Фактор риска	Женщины		p
	P(+), n=19	P(-), n=65	
ХС, ммоль/л	5,1 (3,9; 7,1)	5,2 (3,3; 7,1)	0,542
ХС ЛПВП, моль/л	1,0 (0,56; 1,37)	1,1 (0,56; 2,3)	0,246
ХС ЛПНП, моль/л	2,7 (1,6; 5,0)	2,6 (1,4; 5,0)	0,965
ТГ, ммоль/л	2,0 (1,2; 3,6)	1,8 (1,0; 3,6)	0,126
АпоА1, г/л	1,1 (0,6; 2,0)	1,1 (0,56; 2,14)	0,344
АпоВ, г/л	1,1 (0,8; 1,61)	1,1 (0,34; 1,88)	0,748
ЛПв, мг/л	294±94,2	240±73,8	0,003
Глюкоза, ммоль/л	5,2±0,8	4,9±0,8	0,044
Инсулин, мкМЕ/мл	6,3±1,9	5,1±1,6	0,036
НОМА-IR	1,5±0,7	1,1±0,5	0,052

дечно-сосудистых осложнений, исключенных из анализа: P(-), n=65.

Методы статистического анализа. Процедуры статистического анализа выполнялись с помощью статистической программы Statistica 10 и пакета статистического анализа программы MS Excel, 2010. Порог статистической значимости при проверке нулевых гипотез принимался равным 0,05. Проверка нормальности распределения количественных признаков проводилась с использованием критерия Шапиро-Уилка. В оценке достоверности различия показателей в группах сравнения в случае ненормальности распределения использовался U-критерий Манна-Уитни. Для каждой из величин при нормальном распределении признака приведены средние (M) и стандартное отклонение (SD), при ненормальном — медиана (Med), верхний и нижний квартиль (Hкв, Вкв). Между количественными признаками взаимосвязь изучалась с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена, так как большинство количественных признаков в группах сравнения не имели нормального распределения. Положительная статистически значимая корреляционная зависимость принималась при

коэффициенте корреляции $r > 0,20$, отрицательная — при коэффициенте $r > -0,20$. Анализ взаимосвязи между одним качественным признаком, выступающим в роли зависимого, результирующего показателя (рестеноз КА) и подмножеством количественных признаков проводился с использованием метода логистической регрессии с пошаговым включением и исключением предикторов. Результат оценки уравнения логистической регрессии представлен коэффициентами регрессии, достигнутым уровнем значимости, а также оценкой показателя согласия (Concordant) фактической принадлежности пациента к той или иной из групп и теоретической принадлежности, полученной по уравнению логит-регрессии.

Результаты

Нами был проведен анализ клинических характеристик пациенток в двух группах сравнения (табл. 1). Среди клинических ФР между двумя группами не было отличий по показателям ИМТ, окружности талии, САД, ДАД, частоте курения и отягощенной наследственности. Однако выявлено, что женщины группы P(+), были в среднем на 4 года старше женщин группы P(-) ($p=0,01$).

Далее нами был проведен анализ метаболических ФР (табл. 2). При анализе нарушений липидного обмена у больных, включенных в исследование, значимых различий между основными показателями липидного спектра крови выявлено не было. Группы были сопоставимы по уровням ХС, ТГ, ХС ЛПВП и ХС ЛПНП в крови.

В группе P(+), были выявлены более высокие показатели ЛПв в сравнении с группой P(-) ($p=0,003$), по показателям АпоВ и АпоА1 различий в группах выявлено не было. У пациенток группы P(+), также определялись более высокие показатели глюкозы, инсулина крови и индекс ИР — НОМА-IR.

Далее была проведена оценка нейрогуморальной активности висцеральной жировой ткани с анализом уровней адипокинов и цитокинов (табл. 3). Показатели адипонектина и резистина в группах P(+), и P(-) статистически значимо не различались. При оценке уровней лептина, ИЛ-6 и ФНО- α было выявлено, что у пациенток группы P(+), значения этих ФР были выше по сравнению с пациентками группы P(-).

Далее нами был проведен поиск и изучение наиболее значимой совокупности ФР, связанной с рестенозом КА, с помощью метода логистической регрессии. Было получено более десятка уравнений логит-регрессии с различной комбинацией ФР, из которых выбрано уравнение с наибольшей предсказательной ценностью. Уравнение имело следующий вид:

$$P = \exp(-13,1181 + 0,1739 \cdot X1 + 0,2962 \cdot X2 + 0,0725 \cdot X3) / (1 + \exp(-13,1181 + 0,1739 \cdot X1 + 0,2962 \cdot X2 + 0,0725 \cdot X3))$$

где, P — вероятность рестеноза (%), X1 — значение тЭЖТ (мм); X2 — значение инсулина (мкМЕ/мл);

X3 — значение возраста пациентки (лет); -13,1181 — свободный член уравнения.

При оценке уравнения регрессии использовался метод пошагового включения предикторов с расчетом процента верного предсказания на каждом шаге (табл. 4). При включении первого предиктора — тЭЖТ, уравнение обеспечивало уровень конкордации в 71,1%, далее при включении инсулина уровень конкордации составил уже 83,4%. На третьем и последнем шаге в уравнение логит-регрессии был включен показатель возраста, при этом значение процента верного предсказания для всего уравнения составило 86,6%. Самый большой вклад в прогнозирование рестеноза КА внес показатель тЭЖТ, стандартизованный коэффициент регрессии для него составил 0,7360.

Для оценки качества полученной модели использовалось построение ROC-кривой. Площадь под ROC-кривой составила 0,8659, что указывает на высокое качество данной математической модели (рис. 1).

На базе табличного редактора MS Excel в составе стандартного пакета программ MS Office 2010 нами был создан калькулятор, использующий указанное выше уравнение, с целью более удобного расчета вероятности рестеноза КА. В калькулятор вносятся числовые значения ФР, затем автоматически отображаются искомые величины “у” в числовом выражении и вероятность развития рестеноза — в процентах (табл. 5).

Таким образом, результаты многофакторного анализа показали, что для оценки риска рестеноза КА у женщин с ожирением в период менопаузы значимой совокупностью ФР, обеспечивающей процент

Таблица 3

Сравнительная характеристика показателей адипокинов висцеральной жировой ткани в группах с рестенозом и без рестеноза КА

Фактор риска	Женщины		p
	P(+), n=19	P(-), n=65	
Адипонектин, мкг/мл	8,4 (5,7; 14,6)	7,9 (3,8; 17,3)	0,481
Резистин, нг/мл	7,6 (3,3; 12,3)	6,5 (2,3; 12,8)	0,085
Лептин, нг/мл	7,8±3,1	6,1±2,1	0,003
ИЛ-6, пкг/мл	6,6±2,1	5,5±1,8	0,003
ФНО-α, пг/мл	6,2±2,1	5,5±1,4	0,001

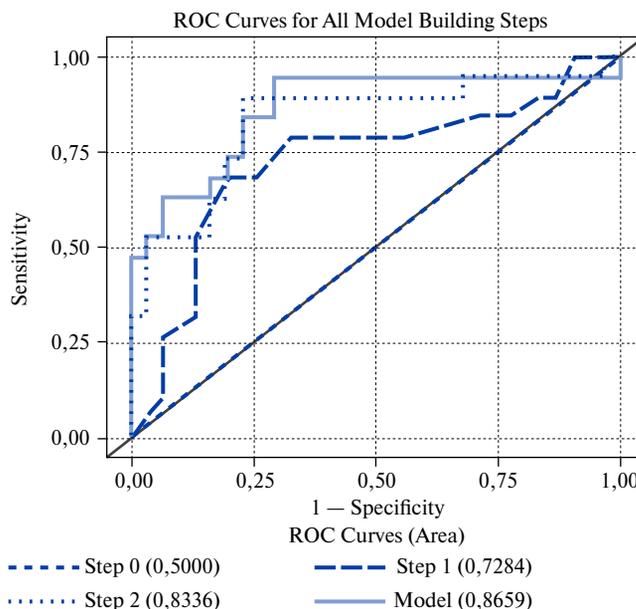


Рис. 1. ROC-кривая для модели прогнозирования рестеноза у женщин на основе регрессионного анализа.

Таблица 4

Результаты пошаговой процедуры логистической регрессии у женщин

Шаг	Признак	Статистика Вальда Хи-квадрат	Стандартизованный коэффициент регрессии	Процент верного предсказания	P
1	тЭЖТ	7,4857	0,7360	71,1%	0,003
2	Инсулин	12,5067	0,4821	83,4%	0,001
3	Возраст	13,1533	0,4224	86,6%	0,061

Таблица 5

Модель прогноза рестеноза КА. Вероятностный калькулятор прогноза рестеноза на базе табличного редактора MS Excel

A	B	C	D	E	F
	тЭЖТ	Инсулин	Возраст	Значение функции “у”	Вероятность развития рестеноза
	X1	X2	X3		
Коэффициенты модели	0,1739	0,2962	0,0725		
Результаты обследования					
Расчет вероятности					

Инструкция: 1. В ячейки “результаты обследования” внести значения ФР конкретной пациентки перед стентированием КА 2. В ячейке с адресом F отобразится значение вероятности рестеноза (%).

верного предсказания 86,6%, являются показатели тЭЖТ, инсулина крови и возраста.

Обсуждение

В нашем исследовании женщины с рестенозом КА были старше женщин без рестеноза. В ранее проведенных исследованиях также было установлено, что риск рестеноза КА увеличивается с возрастом, выше у женщин, чем у мужчин [8]. В связи с гормональными изменениями с возрастом у женщин увеличивается количество висцерального жира, что значительно увеличивает риск развития ИР [9]. Свободные жирные кислоты висцерального жирового депо в процессе липолиза поступают в печень, связывают инсулин, усиливая глюконеогенез, это приводит к развитию гиперинсулинемии и ИР [10].

Так, в нашем исследовании женщины группы P(+), в сравнении с группой P(-), имели более высокие показатели глюкозы, инсулина крови и индекса НОМА-IR. В ранее проведенных исследованиях установлено, что объем эпикардального жира положительно связан с уровнем глюкозы натощак, инсулином натощак и НОМА-IR, и отрицательно связан с уровнем ХС ЛПВП. Это приводит к снижению дилатационной способности КА и прогрессированию их кальцификации [11].

Среди показателей липидного обмена в нашем исследовании в группе P(+), в сравнении с группой P(-), был выявлен более высокий уровень ЛПв в крови. Известно, что при повышении уровня ЛПв в крови повышается атерогенность и усиливается продукция провоспалительных цитокинов сосудистым эндотелием, индуцируя экспрессию молекул адгезии на эндотелий сосудов и пролиферацию гладкомышечных клеток, что способствует увеличению артериальной жесткости и прогрессированию атеросклероза [12].

Известно, что у лиц с ожирением отмечается высокий уровень лептина в крови и лептинорезистентность. Лептин повышает уровень медиаторов воспаления, инсулина в крови, индуцирует эндотелиальную дисфункцию и вызывает атерогенез [6]. Установлено, что при остром инфаркте миокарда концентрация лептина в сыворотке крови увеличивается, а также доказано, что повышенный уровень лептина в крови

ассоциирован с риском рестеноза КА после стентирования [13]. В нашем исследовании в группе P(+) были более высокие значения лептина, чем в группе P(-).

Кроме того, в группе женщин с рестенозом КА нами были определены более высокие значения ИЛ-6 и ФНО- α . Так, известно, что ФНО- α способствует индукции пролиферации и апоптозу в клетках гладких мышц сосудов. Его экспрессия и секреция в висцеральной жировой ткани в два раза выше по сравнению с подкожной жировой тканью, а индекс висцерального ожирения, связанный с сердечно-сосудистым риском, положительно коррелирует с повышенным уровнем циркуляции ФНО- α . При полиморфизме гена ФНО- α увеличивается риск развития ИБС [14]. Другой провоспалительный цитокин, ИЛ-6, является медиатором острой фазы воспаления, способствуя повреждению сосудистой стенки. При повышенном уровне ИЛ-6 отмечается увеличение жесткости артериальной стенки, стимуляция миграции и пролиферации гладкомышечных клеток сосудов, а также синтез металлопротеиназ и окисление липидов. Установлено, что концентрация ИЛ-6 обратно пропорциональна общей жировой массе организма, и прямо пропорциональна уровню ИР [15].

В нашем исследовании наиболее неблагоприятной совокупностью ФР, связанной с рестенозом КА у женщин с ожирением, стали показатели тЭЖТ, инсулина крови и возраста. Полученные данные свидетельствуют о патогенетической связи между степенью висцерального ожирения, ИР и развитием рестеноза в течение года после стентирования у женщин в период менопаузы.

Заключение

Взаимосвязь метаболических ФР с возникновением рестеноза КА у женщин с ожирением в период постменопаузы до настоящего времени не изучалась. В нашем исследовании определены наиболее значимые предоперационные предикторы рестеноза КА, которые могут быть включены в алгоритм обследования перед плановым стентированием, что позволит проводить профилактические мероприятия как в предоперационном периоде, так и после (коррекция веса, ИР) с целью улучшения результатов реваскуляризации.

Литература

- Shenkova NN, Veselovskaya NG, Chumakova GA, et al. Risk prediction for subclinical atherosclerotic lesion of brachiocephalic arteries in obese women. Russian Journal of Cardiology 2017; 4: 54-60. (In Russ.) Шенкова Н.Н., Веселовская Н.Г., Чумакова Г.А. и др. Прогнозирование риска субклинического атеросклероза брахиоцефальных артерий у женщин с ожирением. Российский кардиологический журнал 2017; 4: 54-60. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-4-54-60.
- Mongraw-Chaffin ML, Peters SA, Huxley RR, et al. The sex-specific association between BMI and coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis of 95 cohorts with 1.2 million participants. Lancet Diabetes Endocrinol 2015; 3 (6): 437-49. DOI: 10.1016/S2213-8587(15)00086-8.
- Al-Daghri NM, Al-Attas OS, Wani K, et al. Sensitivity of various adiposity indices in identifying cardiometabolic diseases in Arab adults. Cardiovasc Diabetol 2015; 14: 101. DOI: 10.1186/s12933-015-0265-5.
- Palmer BF, Clegg DJ. The sexual dimorphism of obesity. Mol Cell Endocrinol 2015; 402: 113-9. DOI: 10.1016/j.mce.2014.11.029.
- Lesser IA, Guenette JA, Hoogbruin A, et al. Association between exercise-induced change in body composition and change in cardiometabolic risk factors in postmenopausal South Asian women. Appl Physiol Nutr Metab 2016; 41 (9): 931-7. DOI: 10.1139/apnm-2016-0082.
- Farb MG, Gokce N. Visceral adiposopathy: a vascular perspective. Horm Mol Biol Clin Invest 2015; 21 (2): 125-36. DOI: 10.1515/hmbci-2014-0047.
- Kobayashi N, Ito Y, Nakano M, et al. Incidence and Characteristics of Late Catch-Up Phenomenon Between Sirolimus-Eluting Stent and Everolimus-Eluting Stent: A Propensity Matched Study. J Interv Cardiol 2015; 28 (6): 551-62. DOI: 10.1111/joic.12247.
- Veselovskaya NG, Chumakova GA, Shenkova NN, et al. Risk prediction model of coronary atherosclerosis of patients with visceral obesity. Russian Journal of Cardiology 2015; 4:

- 49-55. (In Russ.) Веселовская Н.Г., Чумакова Г.А., Шенкова Н. Н и др. Модель прогнозирования риска коронарного атеросклероза у пациентов с висцеральным ожирением. Российский кардиологический журнал 2015; 4: 49-55. DOI: 10.15829/1560-4071-2015-04-49-54.
9. Pagidipati NJ, Hemal K, Coles A, et al. Douglas sex differences in functional and CT angiography testing in patients with suspected coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67 (22): 2607-16. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.03.523.
10. Abraham TM, Pedley A, Massaro JM, et al. Association between visceral and subcutaneous adipose depots and incident cardiovascular disease risk factors. *Circulation* 2015; 132 (17): 1639-47. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.015000.
11. Kuznetsova TY, Chumakova GA, Druzhirov MA, et al. Clinical application of quantitative echocardiographic assessment of epicardial fat tissue in obesity. *Russ J Cardiol* 2017; 4: 81-7. (In Russ.) Кузнецова Т.Ю., Чумакова Г.А., Дружилов М.А. и др. Роль количественной эхокардиографической оценки эпикардиальной жировой ткани у пациентов с ожирением в клинической практике. Российский кардиологический журнал 2017; 4: 81-7. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-4-81-87.
12. Kaneva AM, Potolitsyna NN, Wojko ER, et al. The apolipoprotein B/apolipoprotein A-I ratio as a potential marker of plasma atherogenicity. *Dis Markers* 2015; 2015: 591454. DOI: 10.1155/2015/591454.
13. Veselovskaya NG, Chumakova GA, Elykomov VA, et al. Restenosis risk factors after coronary artery stenting in obese patients. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2013; 12 (3): 4-9. (In Russ.) Веселовская Н.Г., Чумакова Г.А., Елыкомов В.А. и др. Факторы риска рестеноза после коронарного стентирования у пациентов с ожирением. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2013; 12 (3): 4-9). DOI: 10.15829/1728-8800-2013-3-4-9.
14. Fuster JJ, Ouchi N, Gokce N, et al. Obesity-Induced Changes in Adipose Tissue Microenvironment and Their Impact on Cardiovascular Disease. *Circ Res* 2016; 118 (11): 1786-807. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306885.
15. Chumakova GA, Veselovskaya NG. Clinical significance of visceral obesity. Moscow. GEOTAR-Media, 2016. p. 160. (In Russ.) Чумакова Г.А., Веселовская Н.Г. Клиническое значение висцерального ожирения. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 160 с.

ПРЕДОПЕРАЦИОННЫЙ СТАТУС И ГОСПИТАЛЬНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ПРЕДИАБЕТОМ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Сумин А. Н.¹, Безденежных Н. А.¹, Безденежных А. В.¹, Осокина А. В.¹, Кузьмина А. А.¹, Груздева О. В.^{1,2}, Барбараш О. Л.^{1,2}

Цель. Изучение предоперационного статуса и частоты госпитальных осложнений коронарного шунтирования у лиц с предиабетом в сравнении с пациентами с сахарным диабетом 2-го типа (СД 2) и нормогликемией.

Материал и методы. Включены 708 последовательных пациента, подвергшихся коронарному шунтированию (КШ) в 2011-2012 гг в НИИ КПССЗ. При отсутствии ранее установленного СД и наличии пограничной гипергликемии пациентам проводился пероральный глюкозотолерантный тест (ПГТТ). Его результаты интерпретировались в соответствии с рекомендованными диагностическими критериями СД и других нарушений гликемии.

Результаты. Проведение скрининга перед коронарным шунтированием позволило дополнительно выявить сахарный диабет 2-го типа у 8,9% (n=63) обследованных пациентов, предиабет — у 10,4% (n=74). Это увеличило число пациентов с установленным СД с 15,2% (n=108) до 24,1% (n=171), число лиц с предиабетом с 3,0% (n=21) до 13,4% (n=95), общее число лиц с любыми установленными нарушениями углеводного обмена (НУО) с 18,2% (n=129) до 37,5% (n=266). Все пациенты разделены на 3 группы по гликемическому статусу: Группа 1 — пациенты без нарушений углеводного обмена (n=442), Группа 2 — пациенты с предиабетом (n=95), Группа 3 — пациенты с СД 2 (n=171). При анализе госпитальных осложнений обращает на себя внимание следующее: именно в группе предиабета чаще проводилась неотложная операция на артериях нижних конечностей в сравнении с другими двумя группами ($p_{1,2}=0,002$ и $p_{1,3}=0,023$). Также среди пациентов с предиабетом была наивысшей частота раневых осложнений ($p_{1,2}=0,012$). Кроме того, имел место совершенно отчетливый тренд сопоставимости предиабета и СД 2 в отношении частоты остальных госпитальных осложнений КШ. При проведении регрессионного анализа СД 2 показал связь с общим числом значимых осложнений (отношение шансов (ОШ) 1,731, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,131-2,626, $p=0,012$), длительным пребыванием в стационаре (ОШ 2,229, 95% ДИ 1,412-3,519, $p<0,001$), риском неотложной операции на артериях нижних конечностей (ОШ 1,638, 95% ДИ 1,009-15,213, $p=0,020$), полиорганной недостаточностью (ОШ 2,911, 95% ДИ 1,072-7,901, $p=0,039$), и необходимости экстракорпоральной коррекции гемостаза (ОШ 3,472, 95% ДИ 1,042-11,556, $p=0,044$). При добавлении предиабета в регрессионную модель и рассмотрения любого НУО как вероятного предиктора госпитальных осложнений, все описанные выше ассоциации сохранили значимость, при этом была дополнительно выявлена связь предиабета и диабета с риском острого повреждения почек (ОШ 1,700,

95% ДИ 1,067-2,612, $p=0,024$) и раневых осложнений (ОШ 1,547, 95% ДИ 1,073-2,231, $p=0,019$).

Заключение. Предиабет также неблагоприятен, как и сахарный диабет по степени влияния на госпитальный прогноз КШ, что подчеркивает важность активного предоперационного выявления нарушений углеводного обмена.

Российский кардиологический журнал 2018; 23 (5): 40–48

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-5-40-48>

Ключевые слова: реваскуляризация миокарда, коронарное шунтирование, предиабет, сахарный диабет, предоперационный статус, скрининг нарушений углеводного обмена, госпитальные неблагоприятные исходы.

¹ФГБНУ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово; ²ГБОУ ВО Кемеровский государственный медицинский университет, Кемерово, Россия.

Сумин А.Н. — д.м.н., зав. отделом мультифокального атеросклероза, Безденежных Н.А.* — к.м.н., н.с. лаборатории патологии кровообращения, Безденежных А.В. — к.м.н., с.н.с. реконструктивной хирургии мультифокального атеросклероза, Осокина А.В. — к.м.н., с.н.с. лаборатории патологии кровообращения, Кузьмина А.А. — м.н.с. лабораторий патологии гомеостаза, Груздева О.В. — д.м.н., зав. лабораторией патологии гомеостаза, доцент кафедры патофизиологии, медицинской и клинической биохимии, Барбараш О.Л. — член-корр. РАН, директор НИИ КПССЗ, зав. кафедрой кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии.

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

ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, КШ — коронарное шунтирование, НУО — нарушения углеводного обмена, ОШ — отношение шансов возникновения события, ПГТТ — пероральный глюкозотолерантный тест, СД — сахарный диабет.

Рукопись получена 09.03.2018

Рецензия получена 04.04.2018

Принята к публикации 12.04.2018

PRE-SURGERY STATUS AND IN-HOSPITAL COMPLICATIONS OF CORONARY BYPASS GRAFTING IN PREDIABETES AND TYPE 2 DIABETES PATIENTS

Sumin A. N.¹, Bezdenezhnykh N. A.¹, Bezdenezhnykh A. V.¹, Osokina A. V.¹, Kuzmina A. A.¹, Gruzdeva O. V.^{1,2}, Barbarash O. L.^{1,2}

Aim. Investigation of pre-operational status and the rate of in-hospital complications of coronary bypass surgery in patients with prediabetes comparing to diabetes type 2 (DM2) and normoglycemia.

Material and methods. Totally, 708 consecutive patients included, post coronary bypass grafting (CBG) in 2011-2012 in the SRI CICVS. If there was no established DM2 diagnosis, but borderline hyperglycemia had existed, patients underwent oral glucose tolerance test (GTT). Its results were interpreted in accordance with the recommended diagnostic criteria for DM2 and other glycemia disorders.

Results. Screening before the CBG made it to additionally reveal DM2 in 8,9% (n=63) of the investigated patients, prediabetes — in 10,4% (n=74). This increased the number of patients with established DM2 from 15,2% (n=108) to 24,1% (n=171), with prediabetes — from 3,0% (n=21) to 13,4% (n=95), overall number of persons with glucose metabolism disorder from 18,2% (n=129) to 37,5% (n=266). All participants were then selected to 3 groups by glycemia status: group 1 — no disorders (n=442), group 2 — prediabetes patients (n=95), group 3 — diabetes type 2 (n=171). In analysis of in-hospital complications, the following attracts attention: in the prediabetes group, specifically, an urgent operation on lower limbs

arteries was done more frequently comparing to two other groups ($p_{1,2}=0,002$ and $p_{1,3}=0,023$). Also, the highest rate of wound complications was in the prediabetes group ($p_{1,2}=0,012$). There was clear trend of comparability of prediabetes and DM2 by the rate of in-hospital complications (odds ratio (OR) 1,731, 95% confidence interval (CI) 1,131-2,626, $p=0,012$), longer hospitalization (OR 2,229, 95% CI 1,412-3,519, $p<0,001$), risk of urgent operation on the lower extremities arteries (OR 1,638, 95% CI 1,009-15,213, $p=0,020$), multiorgan failure (OR 2,911, 95% CI 1,072-7,901, $p=0,039$), and the need for extra-corporal hemostasis correction (OR 3,472, 95% CI 1,042-11,556, $p=0,044$). With addition of prediabetes to the regression model and regard of any glucose tolerance disorder as possible predictor of in-hospital complications, all the listed above remained significant, and there was additional relation of prediabetes and diabetes with the risk of acute kidney injury (OR 1,700, 95% CI 1,067-2,612, $p=0,024$) and wound complications (OR 1,547, 95% CI 1,073-2,231, $p=0,019$).

Conclusion. Prediabetes is the same adverse as diabetes in its influence on in-hospital prognosis of CBG, that underscores the importance of active pre-operational screening of glucose intolerance.

Key words: myocardial revascularization, coronary bypass, pre-diabetes, diabetes mellitus, pre-surgery status, screening for glucose intolerance, in-hospital adverse outcomes.

Проблема коморбидности ишемической болезни сердца (ИБС) и сахарного диабета (СД) у пациентов, нуждающихся в реваскуляризации миокарда, чрезвычайно актуальна [1, 2]. В когорте пациентов, подвергающихся коронарному шунтированию (КШ), доля пациентов с СД 2-го типа варьирует от 22% до 48% [2, 3]. При этом, активная диагностическая стратегия у достаточно большой части (до трети) пациентов впервые выявляет сахарный диабет перед проведением реваскуляризации [4, 5]. За счет улучшения периоперационного ведения больных СД непосредственные результаты КШ могут не уступать результатам пациентов без СД, однако при длительном наблюдении проявляется неблагоприятное влияние СД на прогноз у данной категории больных [6]. Механизмы неблагоприятного влияния длительной гипергликемии на прогноз у больных СД связаны с повреждением эндотелиальных клеток сосудов, развитием вазомоторной дисфункции, избыточным формированием внеклеточного матрикса и повышенной клеточной пролиферацией [6, 7]. Как установлено, все это может способствовать развитию инфаркта миокарда и инсульта в послеоперационном периоде [8]. Поэтому становится целесообразным активное выявление нарушений углеводного обмена, поскольку впервые установленный диабет столь же неблагоприятен по прогнозу при реваскуляризации миокарда, как и ранее известный [2, 4, 5].

В последние годы большое внимание уделяется пограничным нарушениям углеводного обмена, введено понятие “предиабет” [1, 2]. Частота обнаружения такого состояния при обследовании больных ИБС очень высока, составляя от 25 до 35,4% в различных когортах [4, 5, 9]. Установлено, что неблагоприятное метаболическое воздействие субклинических нарушений гликемии также существует [1, 2], но насколько оно может влиять на результаты реваскуляризации миокарда, остается неясным. Целью настоящего исследования было изучить связь предиабета с предоперационным статусом и госпитальными осложнениями пациентов с ИБС, подвергшихся КШ.

Материал и методы

С 22 марта 2011 по 22 марта 2012гг в Научно-исследовательском институте комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний (НИИ КПССЗ) проводился регистр КШ. Всего в регистр были включены

732 последовательных пациента, которым планировалось КШ, у 9 из них в связи с тяжестью состояния или анатомией коронарного русла тактика пересмотрена с открытого вмешательства на чрескожное, 15 отказано в реваскуляризации миокарда. Таким образом, КШ проведено у 708 пациентов, вошедших в основное регистровое исследование.

При поступлении в стационар для подготовки к КШ всем пациентам исследовался гликемический статус. При отсутствии ранее установленного СД и пограничной гипергликемии натощак ($\geq 6,1$ и $< 7,0$ ммоль/л для венозной плазмы) всем пациентам при отсутствии противопоказаний проводился пероральный глюкозотолерантный тест (ПГТТ). В случае, если результаты нескольких исследований тощаковой или прандиальной гликемии оказывались достаточными для установки диагноза СД, ПГТТ не проводился. Диагноз СД 2-го типа и других нарушений углеводного обмена (НУО) устанавливался эндокринологом в соответствии с текущими критериями современной классификации СД и других нарушений гликемии [10]. В описанной выборке (n=708) отсутствовали пациенты с СД 1-го типа и другими типами СД, не относящимися к 2-му, поэтому далее в тексте статьи при упоминании термина “сахарный диабет”, подразумевается “сахарный диабет 2-го типа”, если не указано иное. Под предиабетом понимали нарушение гликемии натощак, нарушение толерантности к глюкозе, либо их сочетание.

Проведение скрининга перед коронарным шунтированием позволило дополнительно выявить СД 2-го типа у 8,9% (n=63) обследованных пациентов, предиабет — у 10,4% (n=74). Это увеличило число пациентов с установленным СД с 15,2% (n=108) до 24,1% (n=171), число лиц с предиабетом с 3,0% (n=21) до 13,4% (n=95), общее число лиц с любыми установленными НУО с 18,2% (n=129) до 37,5% (n=266). Более трети всего СД (36,8%) и подавляющее большинство случаев предиабета (78,0%) было выявлено при дополнительном предоперационном обследовании.

Для дальнейшего анализа сформирована следующая выборка, 708 пациентов разделены на 3 группы по гликемическому статусу: Группа 1 — пациенты без НУО (n=442), Группа 2 — пациенты с предиабетом (n=95), Группа 3 — пациенты с СД 2 (n=171).

Проанализированы данные анамнеза, лабораторных обследований, эхокардиографии, коронарной

Таблица 1

Анамнестическая и клиническая характеристика пациентов (n=708)

Показатель	Группа 1 Без НУО n=442	Группа 2 Предиабет n=95	Группа 3 СД 2-го типа n=171	p
Мужчины (n, %)	380 (86,0)	73 (76,8)	111 (64,9)	0,002 ₁₋₂ <0,001 ₁₋₃
Возраст (лет, Me [LQ; UQ])	58,0 [54,0; 64,0]	59,0 [55,0; 65,5]	59,0 [55,0; 64,0]	0,238
ИМТ (кг/м ² , Me [LQ; UQ])	27,1 [24,3; 30,3]	29,3 [26,1; 32,1]	29,7 [27,2; 32,9]	<0,001 _{1-2, 1-3}
Ожирение (ИМТ ≥30 кг/м ² , n, %)	118 (26,8)	41 (43,2)	86 (50,3)	0,005 ₁₋₂ <0,001 ₁₋₃
Артериальная гипертензия (n, %)	381 (86,2)	86 (90,5)	159 (93,0)	0,016 ₁₋₃
Нестабильная стенокардия (n, %)	65 (14,7)	17 (17,8)	21 (12,2)	0,502
III-IV ФК стенокардии (n, %)	167 (37,9)	36 (37,9)	68 (39,8)	0,495
III ФК ХСН по NYHA (n, %)	119 (25,3)	20 (21,1)	53 (31,6)	0,425
Нарушения ритма желудочковые (n, %)	57 (12,9)	13 (13,7)	30 (17,5)	0,211
Нарушения ритма наджелудочковые (n, %)	43 (9,7)	4 (4,2)	18 (10,5)	0,116
Переменяющаяся хромота (n, %)	58 (13,1)	9 (9,5)	12 (12,3)	0,618
Курение (n, %)	171 (38,7)	32 (33,7)	45 (26,3)	0,004 ₁₋₃
Сердечно-сосудистые события и вмешательства в анамнезе				
Инфаркт миокарда (n, %)	287 (64,9)	55 (57,9)	115 (67,3)	0,299
Инсульт (n, %)	36 (8,1)	5 (5,3)	11 (6,4)	0,541
Чрескожное коронарное вмешательство (n, %)	37 (8,4)	7 (7,4)	20 (11,7)	0,362
Коронарное шунтирование (n, %)	2 (0,5)	0 (0)	4 (2,3)	0,033 ₁₋₃
Вмешательство на каротидных артериях (n, %)	8 (1,8)	2 (2,1)	8 (4,7)	0,123
Вмешательство на артериях нижних конечностей (n, %)	1 (0,2)	1 (1,1)	3 (1,8)	0,215

Примечание: p_{1-2, 2-3, 1-3} — p при попарном сравнении групп 1-2, 2-3, 1-3.

Сокращения: ИМТ — индекс массы тела, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

ангиографии, ультразвукового и ангиографического исследования аорты, брахиоцефального и периферического артериальных бассейнов, частота послеоперационных осложнений. Подтверждение наличия и оценка распространенности атеросклеротического поражения проводились с помощью цветного дуплексного сканирования экстракраниальных отделов брахиоцефальных артерий и артерий нижних конечностей (аппарат “Aloka 5500”). Не ранее, чем за шесть месяцев до КШ, пациентам проводили коронарную ангиографию (установки “Coroscor”, “Innova” и “Artis”). Гемодинамически значимыми считали стенозы магистральных коронарных артерий, суживающие просвет сосуда на 70% и более, для ствола левой коронарной артерии — на 50% и более. В качестве осложнений КШ учитывались интра- и послеоперационный инфаркт миокарда, который устанавливался при наличии “нового” зубца Q на электрокардиограмме, изменений сегмента ST-T, сопровождающихся снижением фракции выброса левого желудочка и/или повышением уровня тропонина I; сердечная недостаточность, требующая длительной инотропной поддержки; пароксизмы фибрилляции предсердий; инсульт; острое повреждение почек; полиорганная недостаточность; пневмонии, дыхательная недостаточность, гидроторакс; различ-

ные осложнения со стороны стеральной раны: длительная экссудация (наличие серозного отделяемого без диастаза краев раны, заживление первичным натяжением), гнойные осложнения (с выраженной воспалительной реакцией, диастазом краев раны, заживление вторичным натяжением), диастаз грудины, медиастинит, кровотечение, ремедиастинотомия по поводу кровотечения. Анализировалась госпитальная летальность (все случаи смерти после КШ за время пребывания в стационаре).

Всем пациентам с установленным СД перед КШ определялся уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) гемолизированной цельной крови турбидиметрическим ингибиторным иммуноанализом. Всем пациентам с СД проводился суточный контроль гликемии в динамике с последующим осмотром эндокринолога и подбором антигипергликемической терапии. Предоперационная подготовка пациентов с СД включала достижение целевых уровней показателей углеводного обмена под контролем эндокринолога, отмену пероральных антигипергликемических препаратов, назначение инсулина по показаниям (базис-болюсная схема либо инсулин короткого действия). Периоперационно у всех пациентов проводился контроль гликемии в реанимационном отделении, купирование гипергликемии с помощью инсу-

Таблица 2

Характеристика КШ и предоперационная оценка риска (n=708)

Показатель	Группа 1 Без НУО n=442	Группа 2 Предиабет n=95	Группа 3 СД 2-го типа n=171	p
КШ в условиях ИК (n, %)	377 (85,3)	84 (88,4)	157 (91,8)	0,056
Изолированное коронарное шунтирование (n, %)	394 (89,1)	92 (96,8)	154 (90,1)	0,068
Сочетанные операции (n, %)	48 (10,9)	6 (6,3)	18 (10,5)	0,020 _{1-2}} 0,044 _{2-3}}
• Каротидная эндалтерэктомия (n, %)	6 (1,4)	3 (3,2)	4 (2,3)	0,422
• Вентрикулопластика (n, %)	23 (5,2)	0 (0)	5 (5,9)	0,024 _{1-2}} 0,016 _{2-3}}
• Радиочастотная абляция (n, %)	10 (2,3)	2 (2,1)	8 (4,7)	0,243
• Митральный клапан (n, %)	4 (0,9)	0 (0)	1 (0,6)	0,619
• Аортальный клапан (n, %)	10 (2,3)	1 (1,1)	0 (0)	0,166
Длительность ИК (минуты, Me [LQ; UQ])	95,0 [77,0; 110,0]	93,0 [79,0; 108,0]	100,5 [82,0; 119,5]	0,020 _{1-3}}
Время пережатия аорты (минуты, Me [LQ; UQ])	60,0 [48,0; 73,0]	58,0 [51,0; 67,0]	66,0 [52,0; 78,0]	0,015 _{1-3}}
Общая длительность операции (минуты, Me [LQ; UQ])	240,0 [198,0; 270,0]	240,0 [202,5; 300,0]	205 [202,0; 300,0]	0,012 _{1-3}}
Интраоперационная кровопотеря (мл, Me [LQ; UQ])	500,0 [500,0; 600,0]	500,0 [500,0; 570,0]	500,0 [500,0; 600,0]	0,052
Количество шунтов (Me [LQ; UQ])	2,0 [2,0; 3,0]	2,0 [2,0; 3,0]	3,0 [2,0; 3,0]	0,005 _{1-3}}
Количество дистальных анастомозов (Me [LQ; UQ])	3,0 [2,0; 3,0]	3,0 [2,0; 3,0]	3,0 [2,0; 3,0]	0,001 _{1-3}}
Полная реваскуляризация (n, %)	392 (88,7)	85 (89,5)	156 (91,2)	0,657
Койко-дней в стационаре после КШ (Me [LQ; UQ])	12,0 [10,0; 15,0]	12,5 [10,0; 14,0]	13,0 [11,0; 17,0]	0,021 _{1-3}}
Пребывание в стационаре после КШ >10 дней (n, %)	311 (70,5)	70 (73,7)	144 (84,2)	<0,001 _{1-3}}
EuroSCORE II (% Me [LQ; UQ])	1,68 [1,13; 2,74]	1,81 [1,22; 2,93]	1,93 [1,22; 3,15]	0,294

Примечание: p_{1-2, 2-3, 1-3} — p при попарном сравнении групп 1-2, 2-3, 1-3.

Сокращения: КШ — коронарное шунтирование, ИК — искусственное кровообращение.

лина короткого действия (внутривенно, подкожно) с последующим контролем эффективности терапии. Периоперационное управление гликемией осуществлялось в соответствии с актуальными на тот момент времени национальными рекомендациями [10].

Статистическая обработка проводилась с использованием стандартного пакета программ STATISTICA 8.0. Проверка распределения количественных данных выполнялась с помощью критерия Шапиро-Уилка. Ввиду того, что распределение всех количественных признаков отличалось от нормального, они описывались с использованием медианы с указанием верхнего и нижнего квартилей (25 и 75-го процентилей). Для сравнения групп применялся критерий Краскелла-Уоллеса, Манна-Уитни и χ^2 (хи-квадрат). При малом числе наблюдений использовался точный критерий Фишера с поправкой Йетса. Для решения проблемы множественных сравнений использовалась поправка Бонферрони. Таким образом, с учетом количества степеней свободы, критический уровень значимости p при сравнении трех групп принимался равным 0,017, в остальных случаях — 0,05. Для оценки связи бинарного признака с одним или несколькими количественными или качественными признаками применялся логистический регрессионный анализ. Предварительно проводилось выявление возможных корреля-

ционных связей между предполагаемыми предикторами, затем формировались несколько регрессионных моделей с учетом выявленных корреляций.

Результаты

Пациенты трех групп не различались по возрасту (табл. 1). В группах предиабета и СД 2 было значительно меньше мужчин, чем в группе нормогликемии. В группах предиабета и диабета была большей медиана индекса массы тела и доля лиц с ожирением в сравнении с лицами без НУО (табл. 1).

Среди пациентов с диабетом в сравнении с лицами без НУО была большей распространенность артериальной гипертензии и меньшей — курения (табл. 1). Пациенты трех групп не различались по частоте кардиоваскулярных событий и вмешательств на сосудах в анамнезе и другим основным характеристикам. Имела место тенденция к более высокой частоте проведенного ранее КШ среди пациентов с СД, с учетом поправки Бонферрони не достигшая значимости (табл. 1).

Все группы были сопоставимы по частоте применения искусственного кровообращения и результатам предоперационной оценки риска (табл. 2). Среди лиц с предиабетом имела место тенденция к более редкому проведению сочетанных операций за счет

Таблица 3

Предоперационная медикаментозная терапия (n=708)

Показатель	Группа 1 Без НУО n=442	Группа 2 Предиабет n=95	Группа 3 СД 2-го типа n=171	p
β-адреноблокаторы (n, %)	416 (94,1)	93 (97,9)	167 (97,6)	0,114
Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (n, %)	366 (82,8)	82 (86,3)	21 (12,3)	0,329
Антагонисты рецептора ангиотензина 2 (n, %)	19 (4,3)	4 (4,2)	11 (6,4)	0,702
Статины (n, %)	331 (74,9)	71 (74,7)	127 (74,2)	0,639
Блокаторы кальциевых каналов (n, %)	254 (57,4)	57 (60,0)	125 (73,1)	0,001 ₁₋₃
Антагонисты минералокортикоидных рецепторов (n, %)	74 (16,7)	17 (18,0)	32 (18,7)	0,845
Тиазидоподобные диуретики (n, %)	44 (10,0)	6 (6,3)	26 (15,2)	0,0080,003 ₁₋₃
Петлевые диуретики (n, %)	38 (8,6)	6 (6,3)	11 (6,4)	0,891
Антигипергликемическая терапия (только для СД)				
Пероральные АГП до госпитализации (n, %)	-	-	55 (32,1)	-
Препараты сульфонилмочевины до госпитализации (n, %)	-	-	37 (21,6)	-
Метформин до госпитализации (n, %)	-	-	29 (16,9)	-
Другие АГП до госпитализации (n, %)	-	-	3 (1,8)	-
Инсулин до госпитализации (n, %)	-	-	26 (15,2)	-
Инсулин во время госпитализации (n, %)	-	-	76 (44,4)	-
Доза инсулина предоперационная (ЕД/сут., Me [LQ; UQ])	-	-	25,0 [18,0; 36,0]	-

Примечание: p_{1-2, 2-3, 1-3} — p при попарном сравнении групп 1-2, 2-3, 1-3.

Сокращение: АГП — антигипергликемические препараты.

Таблица 4

Предоперационные лабораторные показатели

Показатель (Me [LQ; UQ])	Группа 1 Без НУО n=442	Группа 2 Предиабет n=95	Группа 3 СД 2-го типа n=171	p
Общий холестерин (ммоль/л)	4,9 [4,2; 5,8]	4,7 [3,9; 5,9]	5,3 [4,2; 6,2]	0,018
Холестерин ЛПВП (ммоль/л)	1,0 [0,85; 1,2]	1,0 [0,8; 1,2]	0,9 [0,8; 1,1]	0,019
Холестерин ЛПНП (ммоль/л)	2,9 [2,3; 3,7]	2,8 [2,2; 3,6]	3,1 [2,3; 4,1]	0,057 0,005 ₁₋₃
Триглицериды (ммоль/л)	1,6 [1,2; 2,2]	1,8 [1,3; 2,2]	2,1 [1,5; 2,8]	0,020 ₁₋₂ <0,001 ₁₋₃
Креатинин (мкмоль/л)	85,0 [72,0; 103,0]	85,5 [70,0; 102,0]	82,0 [68,0; 95,0]	0,208
СКФ по CKD -EPI (мл/мин/1,73 м ²)	82,4 [66,3; 103,5]	79,6 [62,2; 98,7]	81,9 [68,2; 99,0]	0,462
Глюкоза натощак при поступлении, венозная плазма (ммоль/л)	5,2 [4,9; 5,5]	6,2 [6,0; 6,5]	7,6 [6,4; 9,9]	<0,001 _{1-2, 2-3, 1-3}
Гликированный гемоглобин (HbA _{1c} , %)	-	-	7,9 [7,5; 8,8]	-

Примечание: p_{1-2, 2-3, 1-3} — p при попарном сравнении групп 1-2, 2-3, 1-3.

вентрикулопластики в сравнении с другими двумя группами, статистически незначимая (табл. 2).

Общая длительность операции и время пережатия аорты были значимо больше в группе СД в сравнении с лицами без НУО, и не отличались от лиц с предиабетом (табл. 2). Для длительности искусственного кровообращения и интраоперационной кровопотери была выявлена схожая тенденция, тем не менее, не достигшая статистической значимости (табл. 2).

Такая же закономерность имела место для количества наложенных шунтов (p₁₋₃=0,005) и дистальных анастомозов (p₁₋₃=0,001), различия были значимыми. Пациенты с СД дольше находились в стационаре после КШ в сравнении с лицами без НУО (p₁₋₃<0,001).

Пациенты не различались по основной медикаментозной терапии перед КШ, за исключением приема антагонистов кальция и тиазидоподобных диуретиков, которые чаще назначались в группе СД в сравнении с группой без НУО (табл. 3). В группе СД 32,1% пациентов принимали пероральные антигипергликемические препараты до госпитализации, 15,2% получали инсулин. Во время госпитализации при подготовке к КШ инсулинотерапию получали 44,4% пациентов с СД (табл. 3).

При анализе предоперационных лабораторных показателей (табл. 4) медиана общего холестерина была наивысшей в группе СД по сравнению с другими двумя группами (значимость при сравнении СД

Таблица 5

Данные инструментальных обследований (n=708)

Показатель	Группа 1 Без НУО n=442	Группа 2 Предиабет n=95	Группа 3 СД 2-го типа n=171	p
Эхо-кардиография				
Конечно-диастолический объем ЛЖ (мл, Ме [LQ; UQ])	154,0 [132,5; 185,0]	160,0 [135,0; 185,5]	160,0 [136,5; 194,0]	0,447
Конечно-диастолический размер ЛЖ (см, Ме [LQ; UQ])	5,6 [5,2; 6,2]	5,6 [5,3; 6,0]	5,6 [5,3; 6,2]	0,867
Конечно-систолический объем ЛЖ (мл, Ме [LQ; UQ])	62,0 [48,0; 91,0]	62,0 [51,0; 88,0]	68,0 [51,0; 104,0]	0,291
Конечно-систолический размер ЛЖ (см, Ме [LQ; UQ])	3,8 [3,5; 4,6]	3,5 [3,8; 4,4]	4,0 [3,5; 4,8]	0,229
Левое предсердие (см, Ме [LQ; UQ])	4,2 [3,9; 4,5]	4,2 [3,9; 4,5]	4,3 [4,0; 4,6]	<0,001 ₁₋₃
Аневризма ЛЖ (n, %)	42 (9,5)	3 (3,2)	23 (13,5)	0,007 ₂₋₃
Регургитация на митральном клапане (n, %)	27 (6,1)	4 (4,2)	11 (6,4)	0,329
Фракция выброса ЛЖ (%), Ме [LQ; UQ])	60,0 [50,0; 64,0]	60,0 [52,0; 64,0]	57,5 [48,0; 64,0]	0,168
ММЛЖ по Devereaux и Reichek (Ме [LQ; UQ])	302,9 [242,1; 372,7]	312,1 [258,3; 371,3]	314,0 [264,5; 384,2]	0,013 ₁₋₃
ИММЛЖ (Ме [LQ; UQ])	158,7 [128,2; 192,4]	164,3 [132,2; 190,3]	165,9 [142,0; 192,5]	0,281
Результаты коронарографии				
1 сосуда*	101 (22,9)	18 (18,9)	38 (22,2)	0,708
2 сосуда*	121 (27,4)	22 (23,9)	47 (27,5)	0,689
3 сосуда*	189 (42,8)	48 (50,5)	73 (42,7)	0,363
Стеноз ствола левой коронарной артерии >50%	77 (17,4)	25 (26,3)	29 (16,9)	0,107
Данные инструментальных обследований некоронарных артерий				
Средняя толщина КИМ (мм, Ме [LQ; UQ])	1,1 [1,0; 1,2]	1,1 [1,0; 1,2]	1,1 [1,0; 1,2]	0,134
Стенозы каротидных артерий 30% и более (n, %)	218 (49,3)	48 (50,5)	76 (44,4)	0,042
Гемодинамически значимые стенозы артерий нижних конечностей (n, %)	152 (34,4)	26 (27,4)	54 (31,6)	0,378

Примечания: p_{1-2, 2-3, 1-3} — p при попарном сравнении групп 1-2, 2-3, 1-3. * — количество пораженных магистральных коронарных артерий; Ме [LQ; UQ] — медиана с верхним и нижним квартилем.

Сокращения: ЛЖ — левый желудочек, ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка, КИМ — комплекс интима-медиа.

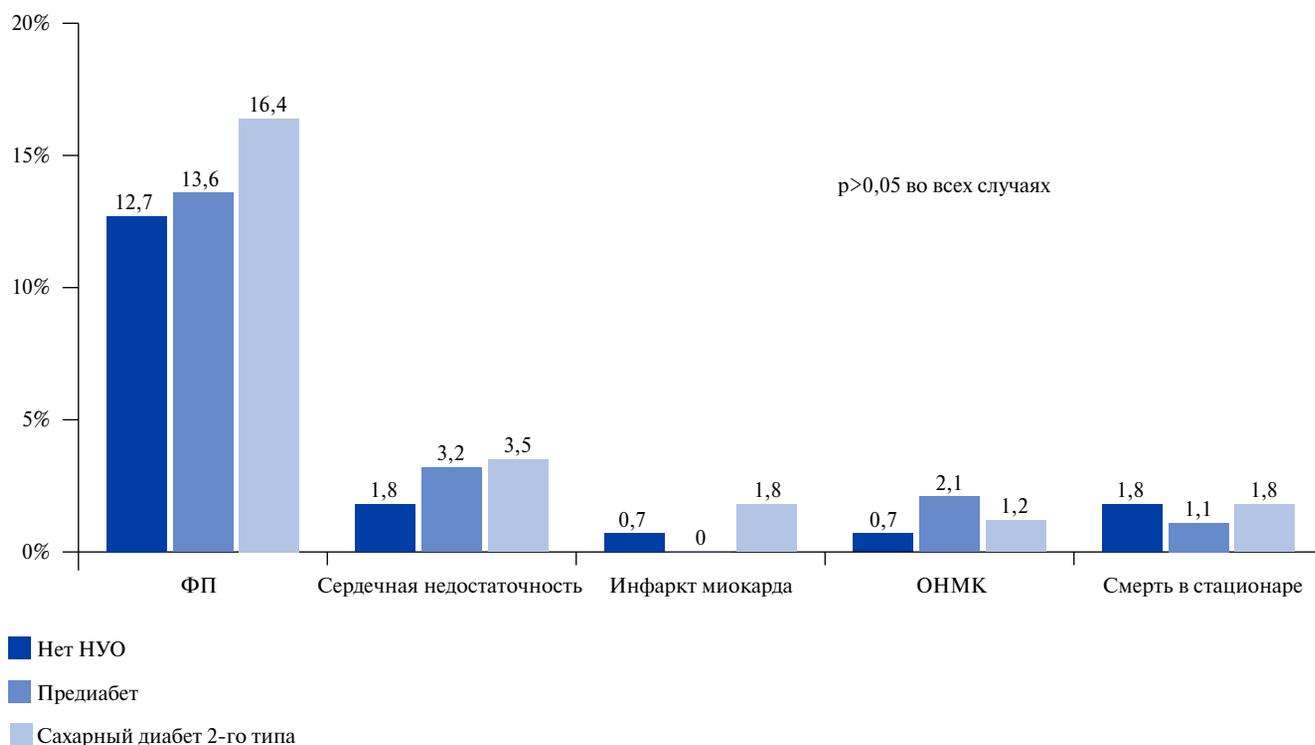


Рис. 1. Сердечно-сосудистые госпитальные осложнения.

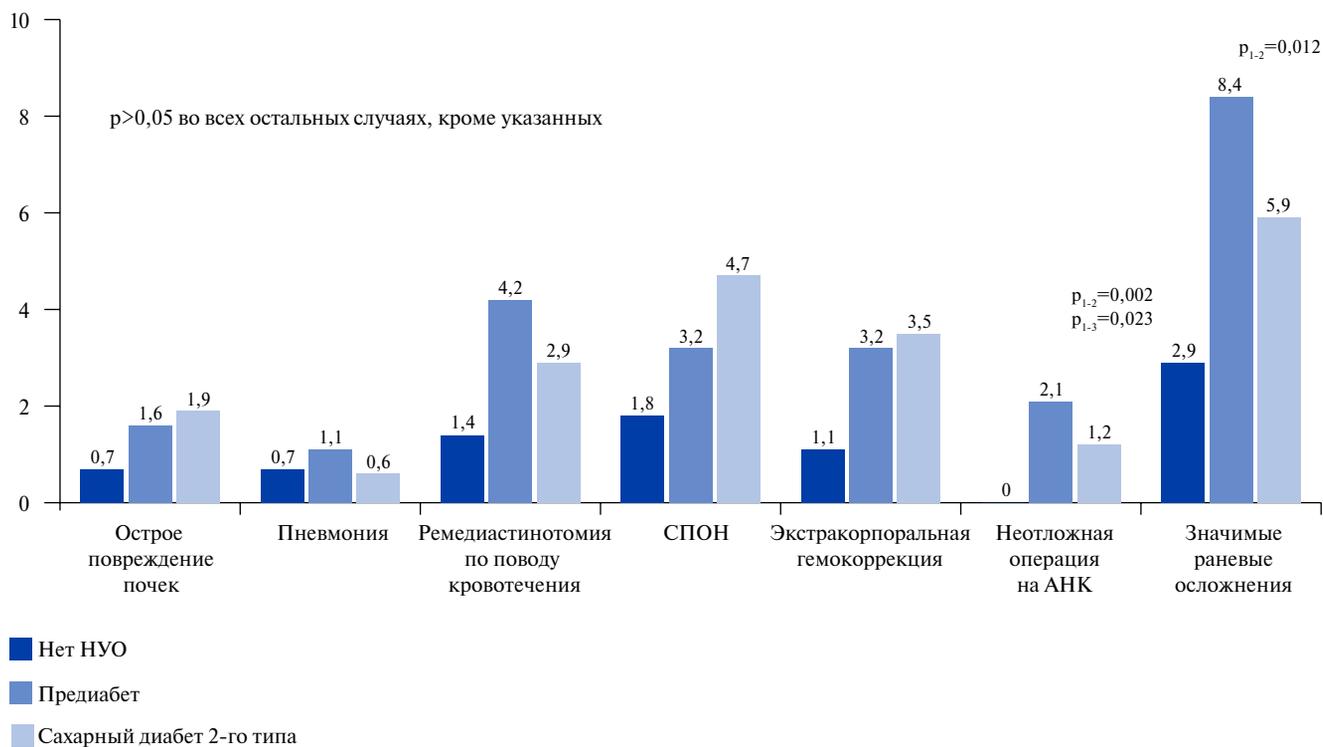


Рис. 2. Сравнимая частота госпитальных осложнений при предиабете и СД 2-го типа.



Рис. 3. Влияние предиабета и СД на частоту госпитальных осложнений КШ.

и предиабета была пограничной). В группе СД по сравнению с группой нормогликемии были более неблагоприятными показатели холестерина липопротеидов высокой и низкой плотности (табл. 4).

Показатели тощачковой глюкозы венозной крови закономерно повышались от группы без НУО к группе СД со статистической значимостью при сравнении каждой из трех групп между собой (табл. 4).

По результатам эхокардиографии в группе СД были большими в сравнении с группой без НУО размеры левого предсердия ($p_{1-3} < 0,001$) и масса миокарда левого желудочка ($p_{1-3} = 0,013$, табл. 5).

Не было различий между группами по числу пораженных магистральных коронарных артерий и по частоте некоронарных стенозов (табл. 5).

При анализе госпитальных осложнений (рис. 1, 2) обращает на себя внимание следующее: именно в группе предиабета чаще проводились неотложная операция на артериях нижних конечностей в сравнении с другими двумя группами ($p_{1-2} = 0,002$ и $p_{1-3} = 0,023$). Также среди пациентов с предиабетом была наивысшей частота раневых осложнений (рис. 2, $p_{1-2} = 0,012$). Схожая тенденция имела место и для других госпитальных осложнений. Фибрилляция предсердий, сердечная недостаточность, острая почечная недостаточность, пневмония, полиорганная недостаточность, ремедиастинотомия по поводу кровотечения, экстракорпоральная гемокоррекция имели сравнимую частоту среди пациентов с предиабетом и СД (рис. 1, 2).

И хотя в подавляющем большинстве случаев различия не достигли статистической значимости ввиду небольшого числа анализируемых событий, имел место совершенно отчетливый тренд сопоставимости предиабета и диабета в отношении частоты госпитальных осложнений КШ.

При проведении регрессионного анализа (рис. 3) СД показал связь с общим числом значимых осложнений (отношение шансов (ОШ) 1,731, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,131-2,626, $p = 0,012$), длительным пребыванием в стационаре (ОШ 2,229, 95% ДИ 1,412-3,519, $p < 0,001$), риском неотложной операции на артериях нижних конечностей (ОШ 1,638, 95% ДИ 1,009-15,213, $p = 0,020$), полиорганной недостаточностью (ОШ 2,911, 95% ДИ 1,072-7,901, $p = 0,039$), и необходимости экстракорпоральной коррекции гемостаза (ОШ 3,472, 95% ДИ 1,042-11,556, $p = 0,044$).

При добавлении предиабета в регрессионную модель и рассмотрения любого НУО как вероятного предиктора госпитальных осложнений (рис. 3), все описанные выше ассоциации сохранили значимость, при этом, была дополнительно выявлена связь предиабета и диабета с риском острого повреждения почек (ОШ 1,700, 95% ДИ 1,067-2,612, $p = 0,024$) и раневых осложнений (ОШ 1,547, 95% ДИ 1,073-2,231, $p = 0,019$).

Обсуждение

Проведение скрининга перед КШ позволило дополнительно выявить предиабет у 10,4% больных, что увеличило число пациентов с предиабетом с 3,0% до 13,4%. В группе предиабета было больше женщин и пациентов с ожирением в сравнении с группой без НУО. Больным с предиабетом чаще проводились неотложная операция на артериях нижних конечностей в сравнении с дру-

гими двумя группами, также среди пациентов с предиабетом была наивысшей частота раневых осложнений. Кроме того, выявлен отчетливый тренд сопоставимости предиабета и СД 2-го типа в отношении частоты остальных госпитальных осложнений КШ.

Частота выявления предиабета в Российском эпидемиологическом кросс-секционном исследовании NATION среди взрослого населения 20-79 лет составила 19,3% [11]. Среди пациентов с ИБС перед проведением реваскуляризации эта цифра составляла в разных этнических когортах от 25% до 35,4% [4, 5, 9]. В настоящем исследовании предиабет выявляли реже, чем в этих наблюдениях, по-видимому, вследствие неиспользования оценки гликированного гемоглобина как скрининговой методики (его определяли только у пациентов с установленным СД). Следует отметить, что наши данные согласуются с недавним исследованием Kok MM и соавторов, в котором у пациентов перед плановым чрескожным коронарным вмешательством (ЧКВ) предиабет выявлен в 11% случаев [12].

В целом, необходимость выявления предиабета сомнений не вызывает, поскольку данное состояние связано с высокой вероятностью развития СД в ближайшие годы [13]. Но дело не только в этом: у больных с предиабетом могут развиваться такие осложнения, как нефропатия, ретинопатия, нейропатия, которые традиционно считаются осложнениями СД [13]. Кроме того, повышенный уровень гликемии связан с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний независимо от наличия диагноза СД [2, 14]. Механизмами такого неблагоприятного прогностического воздействия могут быть как дисметаболические нарушения за счет гипергликемии (повышение продуктов окислительного стресса, инактивация оксида азота, эндотелиальная дисфункция, активация протеинкиназы C, повышение продукции вазоконстрикторов) [7], так и ремоделирование артериальной стенки за счет повышения ее жесткости и развития атеросклероза, как показано в эпидемиологическом исследовании ЭССЕ-РФ [15]. Вполне согласуются с представленными данными результаты исследования Scicali R, et al., в котором было показано, что среди лиц 40-70 лет с хотя бы одним фактором риска и нормальным уровнем глюкозы наличие предиабета, определяемое по уровню гликированного гемоглобина, было ассоциировано с более высокой частотой выявления коронарного и периферического атеросклероза, чем у лиц без предиабета [16].

В предыдущих работах у больных ИБС, как правило, ограничивались определением частоты выявления предиабета [4, 5, 9], его влияние на результаты реваскуляризации миокарда оценивалось лишь в единичных работах. Так, при наблюдении в течение года после планового ЧКВ в исследовании BIO-RESORT было показано, что композитная конечная точка (смерть, инфаркт миокарда или реваскуляриза-

ция) развилась у 11,1% у больных с предиабетом, 10,5% больных СД и в 5,7% у пациентов с нормогликемией ($p < 0,001$). Наличие предиабета было ассоциировано с двукратным повышением риска развития сердечно-сосудистых событий по сравнению с нормогликемией (ОШ 2,0, 95% ДИ 1,4–3,0) [12]. В настоящем исследовании в послеоперационном периоде КШ пациенты с предиабетом имели значимо большую частоту таких событий, как раневая инфекция и проведение неотложных операций на артериях нижних конечностей по сравнению с группой нормогликемии. При этом выявлен отчетливый тренд сопоставимости предиабета и СД в отношении частоты остальных госпитальных осложнений вмешательства, не достигший статистической значимости, по-видимому, ввиду малого срока наблюдения и относительно небольшого числа событий.

Клиническое значение нашей работы видится в получении данных о необходимости активного выявления перед реваскуляризацией миокарда не только СД (впервые выявленный СД может быть даже более неблагоприятным прогностическим фактором, чем ранее установленный СД), но и предиабета [9]. Если обычно диагностика предиабета дает возможность клиницистам проводить профилактические мероприятия, направленные на предотвращение развития СД, то при КШ его выявление и кор-

рекция может способствовать улучшению прогноза оперативного лечения. Причем в оптимальном случае диагностика предиабета должна осуществляться еще на догоспитальном этапе, для своевременного начала лечебно-профилактических мероприятий. Впрочем, это полностью укладывается в современную парадигму необходимости активного выявления СД и предиабета у больных ИБС [1].

Заключение

Проведение скрининга перед КШ позволило дополнительно выявить СД 2-го типа у 8,9% ($n=63$) обследованных пациентов, предиабет — у 10,4% ($n=74$). Это увеличило число пациентов с установленным СД с 15,2% ($n=108$) до 24,1% ($n=171$), число лиц с предиабетом с 3,0% ($n=21$) до 13,4% ($n=95$), общее число лиц с любыми НУО с 18,2% ($n=129$) до 37,5% ($n=266$). В группе предиабета было меньше мужчин, чаще встречалось ожирение в сравнении с лицами без НУО. Больным с предиабетом чаще проводились неотложная операция на артериях нижних конечностей в сравнении с другими двумя группами, также среди пациентов с предиабетом была наивысшей частота раневых осложнений. Отчетливый тренд сопоставимости предиабета и СД в отношении частоты остальных госпитальных осложнений КШ требует подтверждения на большем числе наблюдений.

Литература

1. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J*. 2013; 34 (39): 3035-87.
2. Bezdenezhnykh NA, Sumin AN, Barbarash OL. Patients with diabetes and myocardial revascularization from evidence-based medicine positions: cardiologist's opinion. Part 1. *Russian Journal of Cardiology*. 2017; 4: 105-13. (In Russ.) Безденежных Н.А., Сумин А.Н., Барбараш О.Л. Пациент с сахарным диабетом и реваскуляризация миокарда с позиций доказательной медицины: взгляд кардиолога. Часть 1. Российский кардиологический журнал. 2017; 4: 105-13. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-4-105-113.
3. D'Agostino RS, Jacobs JP, Badhwar V, et al. The Society of Thoracic Surgeons Adult Cardiac Surgery Database: 2016 Update on Outcomes and Quality. *Ann Thorac Surg*. 2016 Jan; 101 (1): 24-32. Epub 2015 Nov 24. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2015.11.032.
4. Petursson P, Herlitz J, Lindqvist J, et al. Prevalence and severity of abnormal glucose regulation and its relation to long-term prognosis after coronary artery bypass grafting. *Coron Artery Dis*. 2013 Nov; 24 (7): 577-82.
5. Balakrishnan R, Berger JS, Tully L, et al. Prevalence of unrecognized diabetes, prediabetes and metabolic syndrome in patients undergoing elective percutaneous coronary intervention. *Diabetes/metabolism research and reviews*. 2015; 31 (6): 603-9. DOI:10.1002/dmrr.2646.
6. Bezdenezhnykh NA, Sumin AN, Barbarash OL. Patients with diabetes and myocardial revascularization from evidence-based medicine positions: cardiologist's opinion. Part 2. *Russian Journal of Cardiology*. 2017; 5: 146-52. (In Russ.) Безденежных Н.А., Сумин А.Н., Барбараш О.Л. Пациент с сахарным диабетом и реваскуляризация миокарда с позиций доказательной медицины: взгляд кардиолога. Часть 2. Российский кардиологический журнал. 2017; 5: 146-52. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-5-146-152.
7. Huang D, Refaat M, Mohammed K, et al. Macrovascular Complications in Patients with Diabetes and Prediabetes. *Biomed Res Int*. 2017; 2017: 7839101. DOI: 10.1155/2017/7839101.
8. Zheng J, Cheng J, Wang T, et al. Does HbA_{1c} Level Have Clinical Implications in Diabetic Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Endocrinol*. 2017; 2017: 1537213. DOI: 10.1155/2017/1537213.
9. Bezdenezhnykh NA, Sumin AN, Bezdenezhnykh AV, Barbarash OL. Coronary Artery Bypass Grafting in Patients with Diabetes Mellitus: A Cardiologist's View. In: Aronov WS editors. *Coronary Artery Bypass Graft Surgery*. Rijeka: InTech; 2017. p. 69-89. DOI: 10.5772/intechopen.70416.
10. Algorithms specialized medical care to patients with diabetes, 5 edition. Ed. Dedov II, Shestakova MV. *Diabetes Mellitus*. 2011; 14 (3s): 2-72. (In Russ.) Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом, 5 выпуск. Под ред. Дедова И.И., Шестаковой М.В. *Сахарный диабет*. 2011; 14 (3s): 2-72.
11. Dedov II, Shestakova MV, Galstyan GR. The prevalence of type 2 diabetes mellitus in the adult population of Russia (NATION study). *Diabetes Mellitus*. 2016; 19 (2): 104-12. (In Russ.) Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.П. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION). *Сахарный диабет*. 2016; 19 (2): 104-12. DOI: 10.14341/DM2004116-17.
12. Kok MM, von Birgelen C, Sattar N, et al. Prediabetes and its Impact on Clinical Outcome After Coronary Intervention in a Broad Patient Population. *EuroIntervention*. 2018 Jan 9. pii: EIJ-D-17-01067. DOI: 10.4244/EIJ-D-17-01067. [Epub ahead of print].
13. Tabák AG, Herder C, Rathmann W, et al. Prediabetes: a high-risk state for diabetes development. *Lancet*. 2012 Jun 16; 379 (9833): 2279-90. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60283-9.
14. Teplyakov AT, Grakova EV, Svarovskaya AV, et al. Efficacy of endovascular coronary revascularization in patients with CHD with reduced left ventricular. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2017; 1: 79-91. (In Russ.) Тепляков А.Т., Гракова Е.В., Сваровская А.В., Копьева К.В., Лавров А.Г. Эффективность эндоваскулярной коронарной реваскуляризации у больных ибс со сниженной фракцией выброса левого желудочка, ассоциированной с сахарным диабетом 2 типа: результаты пятилетнего проспективного наблюдения. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2017; 1: 79-91. DOI: 10.17802/2306-1278-2017-1-79-91.
15. Bezdenezhnykh NA, Sumin AN, Fedorova NV, et al. Cardio-ankle vascular index and its relation to type 2 diabetes and prediabetes according to research ESSE in the Kemerovo region of the Russian Federation. *Arterial Hypertension*. 2016; 22 (6): 571-83. (In Russ.) Сумин А.Н., Безденежных Н.А., Федорова Н.В., и др. Сердечно-лодыжечный сосудистый индекс и его связь с сахарным диабетом 2 типа и предиабетом по данным исследования ЭССЕ-РФ в Кемеровской области. *Артериальная гипертензия*. 2016; 22 (6): 571-83. DOI: 10.18705/1607-419X-2016-22-6-571-583.
16. Scicali R, Giral P, Gallo A, et al. HbA_{1c} increase is associated with higher coronary and peripheral atherosclerotic burden in non diabetic patients. *Atherosclerosis*. 2016 Dec; 255: 102-8. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.11.003.

РОЛЬ ИЗМЕНЕНИЙ ЖИРНОКИСЛОТНОГО СОСТАВА МЕМБРАН ЭРИТРОЦИТОВ В ФОРМИРОВАНИИ НАРУШЕНИЙ КАРДИОГЕМОДИНАМИКИ У БОЛЬНЫХ ПОДАГРОЙ С СИНДРОМОМ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ

Кушнаренко Н. Н., Медведева Т. А., Говорин А. В., Мишко М. Ю.

Цель. Изучить особенности жирнокислотного состава липидов мембран эритроцитов и морфофункциональных нарушений левого желудочка (ЛЖ) у больных подагрой в зависимости от наличия синдрома инсулинорезистентности (ИР).

Материал и методы. В исследовании приняло участие 117 мужчин с подагрой в возрасте от 39 до 55 лет. Среди обследованных мужчин с подагрой 43,6% пациентов демонстрировали нормальные показатели индекса HOMA-IR, у 56,4% больных диагностирован синдром ИР. Изучен жирно-кислотный состав липидов мембран, морфофункциональные параметры ЛЖ с определением типов геометрии ЛЖ и оценкой его диастолической функции в зависимости от наличия синдрома ИР.

Результаты. Изменения жирнокислотного состава больных подагрой с синдромом ИР характеризуются увеличением содержания насыщенных жирных кислот и уменьшением ненасыщенных жирных кислот, при этом в пуле ненасыщенных кислот увеличено содержание моноеновых и значительно снижено содержание полиеновых кислот. В пуле полиненасыщенных жирных кислот отмечается увеличение содержания γ -линоленовой и дигомо- γ -линоленовой и значительное снижение арахидоновой и докозапентаеновой кислот. Установлено, что показатели кардиогемодинамики у больных подагрой существенно отличаются в зависимости от наличия синдрома инсулинорезистентности. У мужчин с подагрой в сочетании с ИР превалирующим вариантом архитектоники ЛЖ являлась концентрическая гипертрофия ЛЖ (49,3%; $p < 0,05$). Больные с нормальными показателями глюкозо-инсулинового гомеостаза чаще демонстрировали нормальную геометрию (26,6%; $p < 0,05$) и эксцентрическую гипертрофию ЛЖ (46,8%; $p < 0,05$). Диастолическая дисфункция ЛЖ в 2,8 раза чаще регистрировалась у инсулинорезистентных больных. Установлены корреляционные взаимосвязи гиперурикемии, повышенного уровня инсулина с изменениями жирнокислотного состава и показателями кардиогемодинамики.

Заключение. Установленные взаимосвязи фракционного состава жирных кислот, морфофункциональных нарушений левого желудочка ЛЖ с параметрами углеводного обмена могут вносить существенный вклад в развитие сердечно-сосудистых осложнений у данной категории пациентов.

Российский кардиологический журнал 2018; 23 (5): 49–55
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-5-49-55>

Ключевые слова: подагра, инсулинорезистентность, кардиогемодинамика, ремоделирование левого желудочка, фракционный состав жирных кислот, диастолическая дисфункция.

ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия, Чита, Россия.

Кушнаренко Н. Н. — д.м.н., доцент, зав. кафедрой внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов, Медведева Т. А.* — ассистент кафедры внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов, Говорин А. В. — д.м.н., заслуженный врач РФ, зав. кафедрой факультетской терапии, Мишко М. Ю. — аспирант кафедры внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
 pochta@chitgma.ru

ВАШ — визуально-аналоговая шкала, ГИ — гиперинсулинемия, ГУ — гиперурикемия, ДД — диастолическая дисфункция, ЖК — жирные кислоты, ИМТ — индекс массы тела, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, ИР — инсулинорезистентность, КГЛЖ — концентрическая гипертрофия левого желудочка, КДО ЛЖ — конечный диастолический объем левого желудочка, КДР ЛЖ — конечный диастолический размер левого желудочка, КРЛЖ — концентрическое ремоделирование левого желудочка, КСО ЛЖ — конечный систолический объем левого желудочка, КСР ЛЖ — конечный систолический размер левого желудочка, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, МК — мочевая кислота, ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка, НГЛЖ — нормальная геометрия левого желудочка, ОТСЛЖ — относительная толщина стенок левого желудочка, ПНЖК — полиненасыщенные жирные кислоты, ТЗСЛЖ — толщина задней стенки левого желудочка, ТМЖП — толщина межжелудочковой перегородки, ЭГЛЖ — эксцентрическая гипертрофия левого желудочка, ЭхоКГ — эхокардиографическое исследование.

Рукопись получена 27.03.2018
 Рецензия получена 29.03.2018
 Принята к публикации 05.04.2018

THE ROLE OF FATTY ACID CONTENTS OF ERYTHROCYTES MEMBRANES IN CARDIOHEMODYNAMICS DISORDER IN GOUT PATIENTS WITH INSULIN RESISTANCE SYNDROME

Kushnarenko N. N., Medvedeva T. A., Govorin A. V., Mishko M. Yu.

Aim. To assess the specifics of fatty acid contents of erythrocyte membranes, and morpho-functional disorder of the left ventricle (LV) in gout patients depending on the syndrome of insulin resistance (IR).

Material and methods. In the study, 117 males participated, age 39 to 55 y.o., with gout. Among them, 43.6% presented with normal HOMA-IR, and the rest had IR. Fatty acid content of membrane lipids assessed, as the morphofunctional properties of the LV, with the types of LV geometry and its diastolic function assessment, according to presence or absence of IR.

Results. Changes of fatty acid contents in IR and gout patients cells membranes are characterized by increased amount of saturated fatty acids and decreased — of unsaturated, and in the pool of unsaturated acids there is increase of monoenoic, but significant decrease of polyenoic acids. In the pool of polyunsaturated acids there is increased amount of γ -linoleic and dihomo- γ -linoleic and significant decrease of arachidonic and docosapentaenoic acids. It is found, that cardiohemodynamics parameters in gout patients do significantly differ with IR. In males with gout and IR the prevailing variant of the LV architectonics was concentric hypertrophy (49,3%; $p < 0,05$). Patients with the normal parameters of glucose-insulin homeostasis more

commonly showed normal geometry (26,6%; $p < 0,05$) and eccentric hypertrophy of LV (46,8%; $p < 0,05$). Diastolic dysfunction of the LV was registered 2,8 times more frequently in the insulin resistant patients. There were correlations found of hyperuricaemia, increased insulin level and changes of fatty acid content and cardiohemodynamics parameters.

Conclusion. The found relations of the fractional contents of fatty acids, morphofunctional disorder of the LV and parameters of carbohydrate metabolism might impact significantly the development of cardiovascular complications in this category of patients.

Russ J Cardiol 2018; 23 (5): 49–55
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-5-49-55>

Key words: gout, insulin resistance, cardiohemodynamics, left ventricle remodeling, fractional content of fatty acids, diastolic dysfunction.

Chita State Medical Academy, Chita, Russia.

Результатами многочисленных клинических исследований доказано, что наличие гиперурикемии (ГУ) является независимым фактором риска развития смерти от сердечно-сосудистых осложнений [1, 2]. Большое количество работ посвящено изучению патогенетических механизмов, определяющих риск развития сердечно-сосудистых событий, среди которых особое значение имеет структурно-функциональное ремоделирование миокарда и нарушение обмена жирных кислот (ЖК) [3]. Дефицит эссенциальных полиненасыщенных ЖК (ПНЖК) приводит к нарушению их активного рецепторного транспорта, изменению физико-химических свойств клеточных мембран, функционирования рецепторов к инсулину и поступления в клетку глюкозы [4]. Приспособление клеток к такому типу транспорта ЖК активирует липолиз, усиливает секрецию инсулина, потенцируя возникновение внутриклеточной гипогликемии, компенсаторной гиперинсулинемии (ГИ) и периферической ИР.

В свою очередь, существенная роль в возникновении процесса ремоделирования миокарда принадлежит так называемым нейротрофическим гормонам — инсулину, трийодтиронину, предсердному натрийуретическому пептиду. В настоящее время описано рост-стимулирующее или митогенное действие инсулина, которое реализуется через сложную цепь сигнальных событий: активация протеинкиназ, фосфорилирование фактора транскрипции и стимуляция пролиферации гладкомышечных клеток [5].

Таким образом, нарушения обмена высших жирных кислот в условиях ИР при подагре могут служить одним из пусковых факторов ремоделирования ЛЖ.

Цель исследования — изучить особенности жирнокислотного состава липидов мембран эритроцитов и морфофункциональных нарушений ЛЖ у больных подагрой в зависимости от наличия синдрома ИР.

Материал и методы

В исследовании приняло участие 117 мужчин с подагрой в возрасте от 39 до 55 лет. Диагноз подагры выставлен на основании классификационных критериев по Wallace S. L. Критериями исключения из исследования явились: наличие острого подагрического артрита, ишемической болезни сердца, сахарного диабета, ожирения при индексе массы тела (ИМТ) более 40 кг/м², острых воспалительных и хронических заболеваний в стадии обострения, сосудистых заболеваний головного мозга.

Мочевую кислоту (МК) сыворотки крови определяли с помощью ферментативного колориметрического теста (“Humana”, Германия). Показатели углеводного обмена включали определение содержания в сыворотке крови глюкозы натощак глюкозооксидазным методом, уровня инсулина натощак — иммуноферментным методом. Рассчитывали индекс НОМА-IR — уровень инсулина (в мЕд/мл) × уровень

глюкозы (в ммоль/л)/22,5. При уровне инсулина натощак выше 12,5 мЕд/мл диагностировали ГИ, при индексе НОМА-IR выше 2,77 ед. — ИР [6].

Для изучения фракционного состава высших ЖК в мембранах эритроцитов использовали метод газовой хроматографии (“Кристалл 2000М”, Россия). Определяли концентрации миристиновой (С14:0), пентадекановой (С15:0), пентадеценной (С15:1), пальмитиновой (С16:0), пальмитоолеиновой (С16:1), гептадекановой (С17:0), гептадеценной (С17:1), стеариновой (С18:0), олеиновой (С18:1), линолевой (С18:2ω6), α-линоленовой (С18:3ω3), γ-линоленовой (С18:3ω6), дигомо-γ-линоленовой (С20:3ω6), арахидоновой (С20:4ω6), эйкозапентаеновой (С20:5ω3) и докозапентаеновой (С22:5ω3) кислот. Эхокардиографическое (ЭхоКГ) исследование проводили по методике Американской ассоциации на аппарате Artida Pro (Toshiba, Япония). Для выявления типа ремоделирования ЛЖ проводился расчет относительной толщины стенок левого желудочка (ОТСЛЖ) по формуле [7]:

$$\text{ОТСЛЖ} = (\text{ТМЖП} + \text{ТЗСЛЖ}) / \text{КДР ЛЖ},$$

где ТМЖП — толщина межжелудочковой перегородки, ТЗСЛЖ — толщина задней стенки левого желудочка, КДР ЛЖ — конечный диастолический размер ЛЖ.

На основании значений индекса массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) и ОТСЛЖ выделялись следующие геометрические модели ЛЖ [8]:

1. концентрическая гипертрофия ЛЖ (КГЛЖ): ОТСЛЖ $\geq 0,42$ и ИММЛЖ больше нормы;
2. эксцентрическая гипертрофия ЛЖ (ЭГЛЖ): ОТСЛЖ $< 0,42$ и ИММЛЖ больше нормы;
3. концентрическое ремоделирование ЛЖ (КРЛЖ): ОТСЛЖ $\geq 0,42$ и нормальный ИММЛЖ;
4. нормальная геометрия ЛЖ (НГЛЖ): ОТСЛЖ $< 0,42$ и нормальный ИММЛЖ.

Для оценки диастолической функции ЛЖ проводилось исследование трансмитрального потока методом доплеровской ЭхоКГ из апикального доступа в 4-камерном сечении при положении контрольного объема на уровне концов створок митрального клапана по стандартной методике [7]. Для оценки типов диастолической дисфункции (ДД) определяли следующие величины: максимальные скорости потоков раннего (Е) и позднего наполнений (А), отношение Е/А, время изоволюмического расслабления (IVRT), время замедленного раннего диастолического наполнения ЛЖ (DT), скорость раннего диастолического движения кольца митрального клапана из области межжелудочковой перегородки (\dot{e}_n), отношение Е-волны кровотока на митральном клапане к \dot{e}_n -волне при тканевом доплере (Е/ \dot{e}_n). К ДД первой степени (тип наполнения с замедленным расслаблением) относили при IVRT > 100 мс, DT > 250 мс и Е/А < 1 , $\dot{e}_n < 8$ см/сек, Е/ $\dot{e}_n \leq 8$; вторую степень (псевдонормаль-

Таблица 1

**Показатели движения трансмитрального потока
в режиме импульсно-волновой доплеровской эхокардиографии у пациентов с подагрой**

Показатель	Нормальный тип спектра (n=34)	Тип наполнения с замедленным расслаблением (n=46)	Псевдонормализация (n=37)
E, см/сек	73,4 [68,1; 85,7]	57,6* [51,3; 68,8]	78,4*** [68,1; 85,7]
A, см/сек	64,3 [54,5; 71,8]	73,1* [65,4; 83,8]	68,0** [55,7; 76,8]
E/A	1,14 [1,08; 1,79]	0,79* [0,74; 0,91]	1,15** [1,01; 1,89]
\dot{e}_n , см/сек	12,1 [10,3; 14,8]	8,1* [6,3; 9,8]	7,91* [6,3; 9,8]
E/ \dot{e}	6,07 [5,3; 6,89]	7,1* [6,53; 9,69]	9,81* [4,53; 6,79]
IVRT, мсек	54,3 [52,8; 69,7]	115,4* [96,7; 142,3]	110,6* [93,7; 121,4]
DT, см/сек	171,0 [154,0; 193,8]	267,4* [192,3; 272,4]	187,4*** [168,3; 232,4]

Примечание: здесь и в посл. табл. данные представлены в виде медианы ([25й; 75й перцентили]), * — статистическая значимость различий по сравнению с контрольной группой, ** — статистическая значимость различий по сравнению с группой без ИР (p<0,05).

Таблица 2

Показатели пуринового, углеводного обмена у мужчин с подагрой

Показатели	Контрольная группа (n=29)	Без ИР (n=51)	С ИР (n=66)
МК, ммоль/л	247,5 [200,0; 293,5]	515,4* [428,9; 645,5]	610,0*** [445,0; 660,0]
ИМТ, кг/м ²	23,6 [23,4; 24,2]	27,4 [25,5; 29,8]	32,7* [28,9; 35,1]
ОТ, см	78,8 [72,4; 79,2]	92 [86,4; 96,2]	106,8 [99,4; 111,7]
Гликемия, ммоль/л	4,1 [3,8; 4,4]	4,1 [4,0; 4,6]	4,9*** [4,1; 5,5]
Инсулин, мЕд/л	7,9 [6,9; 10,7]	12,9* [10,6; 14,2]	22,6*** [20,7; 25,9]
Индекс НОМА-IR, ед.	1,46 [1,24; 2,01]	2,37* [1,97; 2,74]	4,83*** [4,24; 5,72]

Примечание: * — достоверность различий по сравнению с контрольной группой (p<0,05), ** — достоверность различий по сравнению с группой без инсулино-резистентности (p<0,05).

Сокращения: ИМТ — индекс массы тела, ИР — инсулинорезистентность, МК — мочевая кислота, ОТ — окружность талии.

ный тип) регистрировали при IVRT >100 мс, DT =150-250 мс, E/A >1, \dot{e}_n <8 см/сек, E/ \dot{e} =9-15; третью (рестриктивный тип) — при IVRT <100 мс, DT <160 мс, E/A >2, \dot{e}_n <8 см/сек, E/ \dot{e} ≥15 [8]. Учитывая, что из всех типов нарушений диастолического наполнения ЛЖ у наших больных “замедление расслабления” (39,1%) и “псевдонормализация” (31,4%) встречались практически с одинаковой частотой (табл. 1), в последующем ДД оценивалась как качественный показатель. Контрольная группа состояла из 29 здоровых мужчин, сопоставимых по возрасту.

Для статистической обработки данных применялся пакет статистических программ Statistica 10,0. Достоверность различий между группами оценивали с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни. Статистически значимыми считали различия при значениях p<0,05. Корреляционный анализ выполнен с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Данные представлены в виде: Me — медиана, ДИ — интерквартильный (процентильный) доверительный интервал (указан в скобках).

Результаты

Среди обследованных мужчин с подагрой 43,6% пациентов демонстрировали нормальные показатели

индекса НОМА-IR, у 56,4% больных диагностирован синдром ИР.

Пациенты с подагрой в сочетании с ИР отличались ранним дебютом заболевания (41,3 [35,7; 44,2] и 43,7 [38,3; 46,5] лет, соответственно, p<0,05), в течение последнего года наблюдения чаще демонстрировали атаки подагрического артрита (4,0 [2,0; 7,0] и 2,0 [0,5; 2,0], соответственно; p<0,05), количество вовлеченных в воспалительный процесс суставов (5,0 [2,0; 7,0] и 2,0 [1,0; 2,0], соответственно, p<0,05) и выраженность болевого синдрома, оцениваемого по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) (44,5 [37,0; 55,0] и 38,5 [33,5; 47,0], соответственно, p<0,05) по сравнению с пациентами без ИР. Пациенты с ИР демонстрировали высокое содержание МК сыворотки крови и высокие показатели ИМТ по сравнению с пациентами без ИР (табл. 2).

При изучении ЖК состава эритроцитарных мембран установлено, что общее содержание насыщенных ЖК кислот у больных с синдромом ИР достоверно превышало показатели пациентов без ИР (табл. 3). Установлено, что в группе мужчин с подагрой с ИР по сравнению с контролем повышено содержание миристиновой кислоты на 25%, пальмитиновой на 16%, стеариновой кислоты на 12%, пен-

Таблица 3

Жирнокислотный состав липидов эритроцитарных мембран у больных подагрой

Показатель	Контрольная группа (n=29)	Без ИР (n=51)	С ИР (n=66)
C14:0, %	1,13 [1,03; 1,25]	1,34* [1,07; 1,66]	1,41* [1,05; 1,76]
C15:0, %	0,52 [0,50; 0,66]	1,31* [1,17; 2,17]	1,29* [1,19; 2,16]
C15:1, %	0,90 [0,67; 1,12]	1,39* [0,92; 1,64]	1,45* [1,16; 1,64]
C16:0, %	24,86 [22,38; 25,60]	26,50* [25,27; 29,32]	28,95**** [27,20; 31,18]
C16:1, %	3,18 [2,20; 3,54]	2,73* [1,86; 3,25]	2,40* [1,58; 3,36]
C17:0, %	0,54 [0,31; 0,63]	1,38* [1,20; 1,63]	1,37* [1,27; 1,44]
C17:1, %	0,94 [0,69; 1,04]	1,26* [0,87; 1,48]	1,09* [0,79; 1,48]
C18:0, %	15,94 [14,25; 16,50]	16,79* [15,94; 17,90]	17,81**** [16,64; 19,38]
C18:1, %	15,57 [14,71; 17,09]	17,06* [15,25; 18,08]	17,79**** [16,03; 19,04]
C18:2ω6, %	10,30 [9,98; 10,47]	9,90 [9,37; 11,47]	9,82 [9,21; 10,39]
C18:3ω3, %	3,94 [3,39; 4,39]	1,40* [1,21; 2,21]	1,29**** [1,21; 1,50]
C18:3ω6, %	1,05 [0,78; 1,70]	1,96* [1,57; 2,66]	1,94* [1,60; 2,57]
C20:3ω6, %	1,01 [0,79; 1,08]	2,42* [2,17; 2,89]	2,33* [1,63; 2,95]
C20:4ω6, %	10,08 [9,25; 11,05]	5,02* [4,29; 6,35]	4,28**** [3,30; 4,92]
C20:5ω3, %	4,23 [3,97; 5,14]	3,02* [2,49; 3,99]	2,89**** [2,43; 3,36]
C22:5ω3, %	6,18 [3,83; 7,97]	2,56* [2,09; 3,34]	1,88**** [1,59; 2,52]
Σ насыщенных кислот (НК)	42,51 [40,25; 43,95]	48,22* [46,73; 50,93]	51,20**** [48,78; 54,29]
Σ ненасыщенных кислот (ННК)	57,49 [55,93; 59,75]	51,78* [49,07; 53,27]	48,80**** [45,71; 51,22]
Σ моноеновых кислот (МК)	20,59 [19,11; 21,68]	22,64* [21,09; 23,55]	22,99**** [21,09; 24,54]
Σ полиеновых кислот (ПК)	37,64 [35,45; 39,46]	28,94* [25,84; 31,03]	24,83**** [22,63; 27,23]
Σω3 к-т	15,09 [13,42; 16,33]	7,96* [6,96; 9,51]	6,08**** [5,46; 7,19]
Σω6 к-т	22,38 [21,26; 23,29]	19,88* [18,37; 21,68]	18,69**** [16,88; 19,95]
НК/ННК, ед.	0,74 [0,67; 0,78]	0,93* [0,88; 1,04]	1,05**** [0,95; 1,19]
ПК/МК, ед.	1,80 [1,70; 2,01]	1,28* [1,16; 1,46]	1,06**** [0,99; 1,23]
ω3/ω6, ед.	0,66 [0,57; 0,73]	0,39* [0,33; 0,45]	0,34**** [0,30; 0,38]

Примечание: * — достоверность различий по сравнению с контрольной группой (p<0,01), ** — достоверность различий по сравнению с группой без инсулинорезистентности (p<0,01), *** — достоверность различий по сравнению с группой без инсулинорезистентности (p<0,001).

тадекановой в 2,4 раза и гептадекановой кислот в 2,5 раза; при этом содержание пальмитиновой кислоты превышало на 10%, а уровень стеариновой кислоты на 6% выше таковых показателей пациентов без ИР. Отмечено понижение общего содержания ненасыщенных ЖК в липидах эритроцитарных мембран у больных подагрой, при этом наиболее глубокие сдвиги выявлены у пациентов с синдромом ИР. Концентрация мононенасыщенных кислот у больных подагрой в сочетании с ИР была на 12% выше, а ПНЖК — значительно снижена (в 1,5 раза) по сравнению с группой здоровых лиц. Коэффициент отношения насыщенных кислот к ненасыщенным был на 42% выше, а отношение ПНЖК к мононенасыщенным в 1,7 раза снижено по сравнению с группой здоровых лиц. В пуле мононенасыщенных кислот у больных подагрой в сочетании с ИР выявлены разнонаправленные сдвиги: установлено повышение уровня пентадеценной (на 61%), гептадеценной (на 16%) и олеиновой (на 14%) кислот и значительное снижение уровня пальмитоолеиновой (в 1,3 раза) по сравнению с мужчинами контрольной группы.

Наиболее выраженные сдвиги у больных подагрой в зависимости от наличия ИР зарегистрированы в пуле ПНЖК. Суммарное количество ω-3 ПНЖК у больных подагрой в сочетании с ИР было в 2,4 раза ниже, чем у здоровых и в 1,3 раза ниже по сравнению с лицами без ИР. При изучении относительного содержания отдельных ненасыщенных ЖК были выявлены достоверные различия между группами пациентов практически по каждой кислоте. Особое внимание обращает на себя снижение концентрации α-линоленовой кислоты: содержание ее уменьшалось в 3 раза по сравнению с группой здоровых лиц и на 8% — с пациентами без ИР. Выявлено значительное снижение уровней эйкозапентаеновой (в 1,5 раза) и докозапентаеновой (в 3,3 раза) кислот у больных подагрой в сочетании с ИР по сравнению со здоровыми лицами. Содержание арахидоновой кислоты у больных подагрой в сочетании с ИР было снижено значительно: в 2,4 раза ниже, чем в контроле, и на 15% по сравнению с мужчинами без ИР. Концентрация γ-линоленовой и дигомо-γ-линоленовой кислот превышала в 1,8 и в 2,3 раза показатели здоровых лиц, соответственно. Коэффициент, характеризующий

Таблица 4

Показатели кардиогемодинамики у мужчин с подагрой в зависимости от наличия инсулинорезистентности

Показатель	Контрольная группа (n=29)	Без ИР (n=51)	С ИР (n=66)
Размер ЛП, см	3,50 [2,8; 3,8]	3,51 [3,20; 3,60]	3,60 [3,50; 4,15]
Объем ЛП, мл	41,7 [36,2; 48,3]	49,5* [43,0; 49,7]	61,0*** [49,8; 64,0]
ППТ, м ²	1,91 [1,76; 1,93]	1,95 [1,78; 2,05]	1,92 [1,86; 1,99]
Объем ЛП/ППТ, мл/м ²	21,6 [17,5; 23,8]	24,9* [20,8; 29,6]	31,3*** [29,6; 33,7]
КДР ЛЖ, см	4,7 [4,41; 4,87]	4,92* [4,60; 5,13]	5,01* [4,70; 5,17]
КДО ЛЖ, мл	108,5 [91,33; 109,86]	115,1* [103,10; 147,42]	118,13* [92,40; 131,45]
КСР ЛЖ, см	3,01 [2,91; 3,16]	3,10* [2,80; 3,30]	3,30*** [2,90; 3,85]
КСО ЛЖ, мл	35,50 [32,21; 40,96]	31,15 [27,77; 42,87]	38,91 [30,12; 45,17]
ТМЖП, см	0,93 [0,91; 0,94]	1,10* [0,95; 1,19]	1,30*** [1,15; 1,40]
ТЗСЛЖ, см	0,89 [0,87; 0,92]	1,05* [0,85; 1,08]	1,18*** [1,10; 1,35]
ОТСЛЖ	0,41 [0,39; 0,42]	0,46* [0,42; 1,07]	0,48*** [0,42; 0,55]
ММЛЖ, г	143,53 [121,32; 142,53]	209,46* [168,61; 231,43]	276,45*** [190,27; 376,50]
ИММЛЖ, г/м ²	78,33 [70,03; 93,89]	110,07* [103,62; 131,66]	145,56*** [98,39; 174,57]
ФВ, %	72 [68; 78]	68 [64; 73]	69 [63; 72]
СУ, %	39 [37; 43]	38 [34; 43]	39 [35; 43]

Примечание: * — статистическая значимость различий по сравнению с контрольной группой, ** — статистическая значимость различий по сравнению с пациентами без инсулинорезистентности (p<0,05).

Сокращения: ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, КДО ЛЖ — конечный диастолический объем левого желудочка, КДР ЛЖ — конечный диастолический размер левого желудочка, КСО ЛЖ — конечный систолический объем левого желудочка, КСР ЛЖ — конечный систолический размер левого желудочка, ЛП — левое предсердие, ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка, объем ЛП/ППТ — индексированный объем ЛП, ОТСЛЖ — относительная толщина стенок левого желудочка, ППТ — площадь поверхности тела, ТЗСЛЖ — толщина задней стенки левого желудочка, ТМЖП — толщина межжелудочковой перегородки, ФВ — фракция выброса, СУ — систолическое укорочение.

Таблица 5

Частота различных геометрических моделей левого желудочка в зависимости от наличия инсулинорезистентности (%)

Показатель	НГЛЖ (n=13)	КРЛЖ (n=21)	КГЛЖ (n=49)	ЭГЛЖ (n=34)
ИР выявлена	5,3	22,7	49,3	22,7
Без ИР	26,6	6,6	20,0	46,8
p	0,006	0,05	0,036	0,048

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ИР — инсулинорезистентность, КГЛЖ — концентрическая гипертрофия левого желудочка, КРЛЖ — концентрическое ремоделирование левого желудочка, НГЛЖ — нормальная геометрия левого желудочка, ЭГЛЖ — эксцентрическая гипертрофия левого желудочка.

соотношение ω -3/ ω -6 ПНЖК у больных подагрой с ИР снижался в 1,9 раза по сравнению с контролем и на 13% с показателями больных без ИР.

Наличие ИР было взаимосвязано со структурными показателями ЛЖ (табл. 4). Установлено, что больные подагрой с синдромом ИР демонстрировали увеличение максимального и индексированного объема ЛП, показатели КДР ЛЖ, конечного диастолического объема ЛЖ (КДО ЛЖ), конечного систолического размера (КСР) и конечного систолического объема (КСО) ЛЖ, увеличение ТМЖП и ТЗСЛЖ, а также показателей ММЛЖ и ИММЛЖ. Максимальное увеличение ММЛЖ и ИММЛЖ зарегистрировано у мужчин с синдромом ИР, что составило 129% и 134%, соответственно, от показателей группы без ИР. Систолическая функция у больных обеих групп не страдала.

Для установления патогенетических взаимосвязей изменений в ЖК составе с показателями углеводного обмена, был проведен корреляционный анализ. Установлена прямая корреляционная связь индекса НОМА-IR с уровнем пальмитиновой, стеариновой и дигомо- γ -линоленовой (коэффициенты корреляции от 0,31 до 0,41, p<0,01) и отрицательно — с уровнем арахидоновой, эйкозапентаеновой и докозапентаеновой кислот (коэффициенты корреляции от -0,29 до -0,44, p<0,01). Установлено, что концентрация инсулина сыворотки крови находилась в обратной взаимосвязи с уровнем арахидоновой, эйкозапентаеновой и докозапентаеновой кислот (коэффициенты корреляции от -0,31 до -0,54, p<0,01).

В нашем исследовании установлены положительные корреляционные связи содержания инсулина с ИММЛЖ (r=0,37, p<0,01); ТЗСЛЖ (r=0,42, p<0,01)

Таблица 6
Частота встречаемости диастолической дисфункции
левого желудочка в зависимости
от наличия инсулинорезистентности (%)

Показатель	Без ИР (n=51)	С ИР (n=66)	p
ДД ЛЖ выявлена	54,9% (28 чел.)	83,3% (55 чел.)	0,001
ДД ЛЖ отсутствует	45,1% (19 чел.)	16,7% (15 чел.)	0,001

Сокращения: ДД ЛЖ — диастолическая дисфункция левого желудочка, ИР — инсулинорезистентность.

и ТМЖП ($r=0,39$, $p<0,01$). Особо следует отметить зависимость гипертрофии миокарда МЖП от сывороточной концентрации МК не только у пациентов с наличием ИР, но и среди больных подагрой с нормальными показателями НОМА-IR, что свидетельствует о сложных механизмах формирования гипертрофии ЛЖ у пациентов с подагрой.

Среди других факторов, оказывающих влияние на процессы гипертрофии миокарда ЛЖ в группе больных подагрой с наличием ИР следует отметить сывороточный уровень МК. Так, установлены положительные корреляционные связи ГУ с ИММЛЖ ($r=0,32$; $p<0,05$), ТЗСЛЖ ($r=0,42$; $p<0,001$) и ТМЖП ($r=0,38$; $p<0,001$). Таким образом, на структурно-функциональное ремоделирование миокарда ЛЖ оказывают влияние нарушения фракционного состава ЖК, повышенный уровень МК и инсулина, свидетельствующие о вкладе ГУ и инсулина на процессы гипертрофии и последующей дилатации ЛЖ.

На следующем этапе нашего исследования в зависимости от наличия ИР выделены группы больных, имеющих тот или иной тип геометрии ЛЖ (табл. 5). Установлено, что у мужчин с подагрой с ИР превалировала КГЛЖ, а у больных без ИР — ЭГЛЖ и НГЛЖ. Необходимо отметить, что несмотря на отсутствие ИР у 73,4% пациентов регистрировались нарушения архитектоники ЛЖ. Анализируя частоту встречаемости диастолической дисфункции ЛЖ у больных подагрой установлено, что данное нарушение регистрируется в 2,8 раза чаще в группе пациентов с ИР по сравнению с мужчинами без нарушений углеводного обмена (табл. 6).

Обсуждение

Большое количество работ посвящено роли ИР в развитии атеросклероза и его осложнений [9-11]. В настоящем исследовании у 56,4% больных подагрой диагностирован синдром ИР, наличие которого утяжеляет клиническое течение заболевания. Для этой категории пациентов характерен ранний дебют заболевания, частота атак артрита и выраженность болевого синдрома. Установлено, что в условиях дефицита ПНЖК нарушается активное поглощение клетками эссенциальных ПНЖК, компенсаторно увеличивается пассивное поглощение клетками ненасыщенных ЖК,

активация липолиза, увеличение секреции инсулина [12]. Нарушение углеводного обмена приводит к накоплению в сосудистой стенке конечных продуктов гликирования (AGEs). Присоединение AGEs к AGE-рецепторам эндотелиоцитов обусловлено развитием механизмов истощения антиоксидантной клеточной защиты и повышенной генерацией активных форм кислорода. В условиях окислительного стресса AGE-активированные эндотелиоциты экспрессируют молекулы межклеточной адгезии ICAM-1, прокоагулянтный фактор РТФ, инсулиноподобный фактор роста IGF-1, цитокины, что приводит к развитию эндотелиальной дисфункции, сосудистого ремоделирования и изменению цитоархитектоники ЛЖ, представляющих собой единый процесс [13].

Изучению кардиогемодинамических нарушений при подагре посвящены работы отечественных и зарубежных исследователей [14-16]. У мужчин с подагрой в сочетании с сахарным диабетом 2 типа было установлено увеличение ММЛЖ и влияние адипонектина и лептина на показатели структуры и функции миокарда ЛЖ [14].

Анализ ЭхоКГ параметров у наших пациентов продемонстрировал достоверное увеличение показателей, ответственных за гипертрофию миокарда ЛЖ: ТМЖП, ТЗСЛЖ, КДР ЛЖ, а также ММЛЖ и ИММЛЖ. Существенные нарушения морфометрических показателей ЛЖ были выявлены среди пациентов подагрой, ассоциированные с синдромом ИР.

Известно, что у больных подагрой изменения объемно-функциональных показателей ЛЖ способствуют увеличению ЛП, однако в большинстве российских исследований приводятся данные линейных размеров ЛП [14, 15], а данные иностранной литературы содержат сведения, оценивающие его функцию преимущественно по максимальному объему ЛП [16]. В проведенном нами исследовании было показано увеличение объемных характеристик ЛП и его индексированного показателя среди всех больных подагрой, более выраженное у пациентов с наличием ИР. При этом, переднезадний размер ЛП оставался в пределах нормальных величин. Проведенный статистический анализ показал значимую связь индексированного объема ЛП с ИММЛЖ, ТМЖП и ТЗСЛЖ, отношением E/e' , что свидетельствует об ассоциации неблагоприятных гемодинамических условий, создаваемых при непосредственном участии нагрузки давлением, нарушении диастолического наполнения ЛЖ и процессов изменения морфофункциональных свойств ЛП.

В настоящее время роль повышенного содержания МК в развитии ремоделирования миокарда ЛЖ и нарушении его диастолических свойств является предметом многочисленных дискуссий. В ряде работ показана связь ГУ с ММЛЖ и другими маркерами органного поражения [2, 16], другие исследователи,

напротив, не выявили значимой ассоциации МК с ММЛЖ, поражением сонных артерий и кардиоваскулярной заболеваемостью [17, 18].

Ранее нами и рядом других авторов было показано участие МК в развитии окислительного стресса, инициации эндотелиальной дисфункции, изменении цитокинового статуса, нарушении гемостаза и микроциркуляции [16, 19]. Установленные взаимосвязи показателей МК с некоторыми параметрами кардиогемодинамики (ИММЛЖ, ТМЖП, ТЗСЛЖ) у пациентов с подагрой в сочетании с ИР свидетельствуют о вкладе метаболических нарушений в процессы ремоделирования миокарда ЛЖ у данной категории пациентов.

По результатам настоящего исследования было установлено, что у мужчин с подагрой в сочетании с ИР превалировала КГЛЖ (49,3%; $p < 0,05$), а у больных без ИР — ЭГЛЖ и НГЛЖ. Известно, что КГЛЖ является немодифицируемым фактором кардиоваскулярного риска и самым неблагоприятным в плане

развития сердечно-сосудистых осложнений [20, 21], а ЭГЛЖ — свидетельствует о субклиническом поражении миокарда и развитии хронической сердечной недостаточности без гемодинамического повреждения миокарда [22]. Кроме того, выявлено нарастание частоты нарушений диастолического наполнения ЛЖ у больных подагрой, ассоциированной с наличием синдрома ИР.

Заключение

Таким образом, у 56,4% больных подагрой выявлена ИР, наличие которой утяжеляет клиническое течение заболевания. Существенные изменения ЖК состава мембран эритроцитов выявлены при наличии синдрома ИР, взаимосвязаны с содержанием МК сыворотки крови, морфофункциональными расстройствами ЛЖ, которые могут играть определенную роль в возникновении сердечно-сосудистых осложнений у данной категории больных.

Литература

1. Loginova TK, Shostak NA, Kopelev AA. Heart lesions in patients with gout. *Klinitsist* 2008; 3: 20-4. (In Russ.) Логинова Т.К., Шостак Н.А., Копелев А.А. Поражение сердца при подагре. *Клиницист* 2008; 3: 20-4.
2. Filippatos GS, Ahmed MI, Gladden JD, et al. Hyperuricaemia, chronic kidney disease, and outcomes in heart failure: potential mechanistic insights from epidemiological data. *Eur Heart J* 2011; 32 (6): 712-20. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq473.
3. Volkova AR, Krasil'nikova EI, Berkovich OA, et al. Obesity and other cardiovascular risk factors in patients with heart ischemic disease with coronarography confirmed atherosclerosis. *Vestnik Rossiyskoy voenno-meditsinskoy akademii* 2010; 4 (32): 59-62. (In Russ.) Волкова А.Р., Красильникова Е.И., Беркович О.А., и др. Ожирение и другие факторы сердечно-сосудистого риска у больных ишемической болезнью сердца с коронарографически подтвержденным атеросклерозом. *Вестник Российской военно-медицинской академии* 2010; 4 (32): 59-62.
4. Titov VN, Rozhkova TA, Amelyushkina VA. Fatty acids, triglycerides, hypertriglyceridemia, hyperglycemia and insulin. М.: Infra-M, 2016. p. 197. (In Russ.) Титов В.Н., Рожкова Т.А., Амелюшкина В.А. Жирные кислоты, триглицериды, гипертриглицеридемия, гипергликемия и инсулин. М.: Инфра-М, 2016. с. 197.
5. Kimball SR, Jefferson LS. Control of translation initiation through integration of signals generated by hormones, nutrients, and exercise. *J Biol Chem* 2010; 285 (38): 29027-32. DOI: 10.1074/jbc.R110.137208.
6. Abbasi F, Okeke Q, Reaven GM. Evaluation of fasting plasma insulin concentration as an estimate of insulin action in nondiabetic individuals: comparison with the homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR). *Acta Diabetol* 2014; 51(2): 193-7. DOI: 10.1007/s00592-013-0461-2.
7. Lang MR, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2015; 28 (1): 1-39. DOI: 10.1016/j.echo.2014.10.003.
8. Vasyuk YuA. Recommendations for the quantitative assessment of the structure and function of the heart chambers. *Rus J of Cardiol* 2012; 3 (95): 1-28. Suppl. 1 (In Russ.) Васюк Ю.А. Рекомендации по количественной оценке структуры и функции камер сердца. *К Российский кардиологический журнал* 2012; 3 (95): 1-28, Приложение 1.
9. Chumakova GA, Veselovskaya NG, Gritsenko OV, et al. Epicardial Adiposity as Risk Factor of Coronary Atherosclerosis. *Kardiologia* 2013; 53 (1): 51-5. (In Russ.) Чумакова Г.А., Веселовская Н.Г., Гриценко О.В., и др. Эпикардальное ожирение как фактор риска развития коронарного атеросклероза. *Кардиология* 2013; 53 (1): 51-5.
10. Koshel'skaya OA, Sushkova AS, Zhuravleva OA, et al. Prediction of basal glycaemia dynamics during treatment with 6-month lipid-lowering therapy in patients at high risk of cardiovascular disease. *Diabetes Mellitus* 2017; 20 (5): 374-83. (In Russ.) Кошельская О.А., Сушкова А.С., Журавлева О.А., и др. Прогнозирование динамики базальной гликемии в ходе полугодовой липидснижающей терапии у пациентов высокого сердечно-сосудистого риска. *Сахарный диабет* 2017; 20 (5): 374-83. DOI: 10.14341/DM8633.
11. Shul'kina SG, Smirnova EN. Diagnostic value of cystatin C and collagen type IV in patients with hypertension and obesity. *Arterial Hypertension* 2017; 23 (6): 552-60. (In Russ.) Шулькина С.Г., Смирнова Е.Н. Диагностическое значение цистатина С и коллагена IV типа у больных артериальной гипертензией и ожирением. *Артериальная гипертензия* 2017; 23 (6): 552-60. DOI: 10.18705/1607-419X-2017-23-6-552-560.
12. Yan SF, Ramasamy R, Schmidt AM. The receptor for advanced glycation endproducts (RAGE) and cardiovascular disease. *Expert Rev Mol Med* 2009; 11: 9. DOI: 10.1017/S146239940900101X.
13. Golovach IYu. Left ventricular hypertrophy and arterial hypertension: new pathogenetic and therapeutic concepts. *Consilium Medicum* 2013; 10: 13-7. (In Russ.) Головач И.Ю. Гипертрофия левого желудочка и артериальная гипертензия: новые патогенетические и терапевтические концепции. *Consilium Medicum* 2013; 10: 13-7.
14. Sharonova L, Verbovoy A, Tsanova I. Adipokines and echocardiographic parameters in patients with type 2 diabetes mellitus, gout, and a combination thereof. *Medicine in Kuzbass* 2016; 15 (1): 33-41. (In Russ.) Шаронова Л.А., Вербовой А.Ф., Цанова И.А. Адипокины и эхокардиографические показатели у больных с сахарным диабетом 2 типа, подагрой и их сочетанием. *Медицина в Кузбассе* 2016; 15 (1): 33-41.
15. Shukurova SM, Hamidov NH, Toyrov HK. Myocardial structure and function in patients with gout. *Eurasian Journal of Internal Medicine* 2016; 3: 33-6. (In Russ.) Шукурова С.М., Хамидов Н.Х., Тоиров Х.К. Структурно-функциональное состояние миокарда при подагре. *Евразийский журнал внутренней медицины* 2016; 3: 33-6.
16. Krishnan E, Hariri A, Dabbous O, et al. Hyperuricemia and the echocardiographic measures of myocardial dysfunction. *Congest Heart Fail* 2012; 18 (3): 138-43. DOI: 10.1111/j.1751-7133.2011.00259.x.
17. Mule' G, Nardi E, Costanzo M, et al. Absence of an independent association between serum uric acid and left ventricular mass in Caucasian hypertensive women and men. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2013; 23 (8): 715-22. DOI: 10.1016/j.numecd.2012.01.007.
18. Keenan T, Zhao W, Rasheed A, et al. Causal Assessment of Serum Urate Levels in Cardiometabolic Diseases Through a Mendelian Randomization Study. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67 (4): 407-416. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.10.086.
19. Kushnarenko NN, Govorin AV. Clinical importance of endothelial dysfunction and insulin resistance syndrome in patients with gout associated with arterial hypertension. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2013; 9 (5): 482-7. (In Russ.) Кушнаренок Н.Н., Говорин А.В. Клиническое значение эндотелиальной дисфункции и синдрома инсулинорезистентности у больных подагрой с артериальной гипертензией. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2013; 9 (5): 482-87.
20. Aronow WS. Hypertension and left ventricular hypertrophy. *Ann Transl Med* 2017; 5 (15): 310. DOI: 10.21037/atm.2017.06.14.
21. Desai CS, Ning H, Lloyd-Jones DM. Competing cardiovascular outcomes associated with electrocardiographic left ventricular hypertrophy: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Heart* 2012; 98 (4): 330-4. DOI: 10.1136/heartjnl-2011-300819.
22. Markelova EI, Barskova VG, Volkov AV, et al. Risk factors of left ventricular hypertrophy in patients with gout. *Rheumatology science and practice* 2012; 5 (54): 45-50. (In Russ.) Маркелова Е.И., Барскова В.Г., Волков А.В., и др. Факторы риска развития гипертрофии миокарда левого желудочка у больных подагрой. *Научно-практическая ревматология* 2012; 5 (54): 45-50. DOI: 10.14412/1995-4484-2012-1181.

EFFECTS OF OMEGA-3 POLYUNSATURATED FATTY ACIDS ON THE CIRCADIAN RHYTHM OF HEART RATE VARIABILITY PARAMETERS IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS AND CARDIOVASCULAR AUTONOMIC NEUROPATHY

Serhiyenko V. A.¹, Segin V. B.², Serhiyenko A. A.¹

Aim. The aim of the study was to analyze the effect of ω -3 polyunsaturated fatty acids (ω -3 PUFAs) on the heart rate variability (HRV) parameters in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) and advanced stage of cardiovascular autonomic neuropathy (CAN).

Material and methods. We have examined 36 patients with T2DM and advanced stage of CAN, aged between 50-59 years with disease duration 1-6 years and median glycosylated hemoglobin A1c $7,1\pm 0,12\%$. Patients with T2DM and advanced stage of CAN were divided into 2 groups. The first group received traditional antihyperglycemic therapy ($n=15$, control) for three mo; patients in group 2 ($n=21$) received in addition 1 g/day of the ω -3 PUFAs for three months.

Results. Prescription of the ω -3 PUFAs to the patients with T2DM and advanced stage of CAN was accompanied by a statistically significant increase of the time-domain HRV parameters; the spectral HRV parameters during the active and passive periods compared to the control group.

Conclusion. Obtained results suggest that the efficacy of ω -3 PUFAs is the result of a direct effect of the ω -3 PUFAs on the investigated indexes.

Russ J Cardiol 2018; 23 (5): 56–60

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-5-56-60>

Key words: type 2 diabetes mellitus, cardiovascular autonomic neuropathy.

¹Lviv National Medical University named after Danylo Halytsky, Lviv; ²Lviv Regional State Clinical Treatment and Diagnostic Endocrinology Center, Lviv, Ukraine.

Serhiyenko V. A.* — MD, PhD, Associate Professor of the Department of Endocrinology, Segin V. B. — MD, Serhiyenko A. A. — MD, Professor, Professor of the Department of Endocrinology.

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

ω -3 PUFAs — ω -3 polyunsaturated fatty acids, CAN — cardiovascular autonomic neuropathy, ECG — electrocardiography, HF — the high-frequency component of HRV, HRV — heart rate variability, LF — the low-frequency component of HRV, LF/HF — sympathetic/parasympathetic ratio, pNN50 — the square root of the mean of the sum of the squares of differences between adjacent NN intervals, RMSSD — the square root of the mean of the sum of the squares of differences between adjacent NN intervals, SDNN — the standard deviation of all NN intervals, SDANNi — standard deviation of the means of all NN intervals for all 5-min segments of the entire recording, T2DM — type 2 diabetes mellitus, VLF — the very low frequency component of HRV.

Рукопись получена 12.01.2018

Рецензия получена 18.01.2018

Принята к публикации 28.01.2018

ВЛИЯНИЕ ОМЕГА-3 ПОЛИНЕНАСЫЩЕННЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ НА ЦИРКАДНЫЕ РИТМЫ ВАРИАбельНОСТИ РИТМА СЕРДЦА ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА И СЕРДЕЧНОЙ АВТОНОМНОЙ НЕЙРОПАТИИ

Сергиенко В. А.¹, Сегин В. Б.², Сергиенко А. А.¹

Цель. Проанализировать влияние ω -3 полиненасыщенных жирных кислот (ω -3 ПНЖК) на параметры вариабельности ритма сердца (ВРС) у пациентов с диабетом 2 типа (СД2) и развёрнутой стадией сердечно-сосудистой автономной полинейропатии (САП).

Материал и методы. Мы изучили данные 36 пациентов с СД2 и развёрнутой стадией САП, возраст 50-59 лет, с длительностью заболевания 1-6 лет с медианой уровня гликированного гемоглобина $7,1\pm 0,12\%$. Пациенты были разделены на 2 группы. Первая группа получала стандартную гипогликемическую терапию ($n=15$, контроль); пациенты из группы 2 ($n=21$) получали дополнительно 1 г в день ω -3 ПНЖК в течение 3 месяцев.

Результаты. Назначение ω -3 ПНЖК пациентам с СД2 и развёрнутой стадией САП сопровождалось статистически значимым увеличением временных параметров ВРС; спектральные параметры ВРС в активный и пассивный периоды были сравнимы с таковыми у контроля.

Заключение. Полученные результаты предполагают, что эффективность ω -3 ПНЖК является результатом прямого влияния ω -3 ПНЖК на изученные показатели.

Российский кардиологический журнал 2018; 23 (5): 56–60

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-5-56-60>

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, сердечно-сосудистая автономная нейропатия.

¹Львовский национальный медицинский университет имени Д. Галицкого, Львов; ²Львовский областной государственный клинический лечебно-диагностический центр эндокринологии, Львов, Украина.

Diabetes mellitus (DM) is a global epidemic affecting at least 8,3% of the population and 371 million people worldwide with a significant proportion (~50%) remaining undiagnosed. Approximately one in six people are currently at risk of developing diabetes-related complications [1].

The majority of patients with chronic DM [mainly type 2 diabetes mellitus (T2DM)] are diagnosed with coronary

heart disease (CHD) due to coronary artery atherosclerosis. Often the course of CHD is complicated by a combination of hypertension, specific kidney arterial involvement, eyes and lower limbs affection. Metabolic alterations in the myocardium are combined with early coronary atherosclerosis. All these changes in the heart occur over a prolonged duration of DM among middle age, and elderly patients

[coronary vessels affection, myocardium changes, diabetic cardiovascular autonomic neuropathy (CAN) and sclerotic arterial disease] are associated with the term “diabetic heart” or “diabetic cardiomyopathy” [2].

Based on the CAN Subcommittee of the Toronto Consensus Panel on Diabetic Neuropathy [3], CAN is defined as the impairment of cardiovascular autonomic control among patients with established DM following the exclusion of other causes. Cardiac autonomic neuropathy among T2DM patients, is characterized by lesion of nerve fibers in the sympathetic and parasympathetic divisions of the autonomic nervous system (ANS), is diagnosed unsatisfactorily and may be accompanied by severe postural hypotension, decreased tolerance to physical load, and cause of the cardiac arrhythmias, ischemia of coronary vessels, “silent” myocardial infarction (MI), sudden death syndrome [3-5]. Type 2 DM individuals present reduced autonomic function in cardiovascular system evidenced by decreased heart rate variability (HRV), which results in CAN and increased risk for sudden cardiac death [6].

Therefore, the problem of effective treatment of CAN is particularly relevant. Pathogenetic treatment of CAN includes: balanced diet and physical activity; reducing insulin resistance; optimization of glycemic control; treatment of dyslipoproteinemia; correction of metabolic abnormalities in myocardium; prevention and treatment of thrombosis; use of aldose reductase inhibitors; γ -linolenic acid, acetyl-L-carnitine, antioxidants, use of ω -3 polyunsaturated fatty acids (ω -3 PUFAs), vasodilators, fat-soluble vitamin B₁ (benfotiamine), aminoguanidine; symptomatic treatment of concomitant diseases and syndromes (hypertension, CHD, heart failure and arrhythmias) and others [2, 7, 8].

Thus, we aimed to evaluate the effects of ω -3 PUFAs on the circadian rhythm of HRV parameters in patients with T2DM and advanced stage of CAN.

Material and methods

To explore the effectiveness of some abovementioned compounds we examined 36 patients with T2DM and advanced stage of CAN, patients were aged between 50-59 years with disease duration 1-6 years and median glycated hemoglobin A1c (HbA_{1c}) 7,1%±0,12%.

T2DM was diagnosed with revised criteria provided by American Diabetes Association when source documents were reviewed [1]. When one or more of the following components were found (HbA_{1c} ≥6,5%; fasting plasma glucose ≥7 mmol/L; 2-h plasma glucose ≥11,1 mmol/L during an oral glucose tolerance test; a random plasma glucose ≥11,1 mmol/L; exposure of insulin or oral antidiabetic drugs; a previous diagnosis of T2DM was determined. CAN was diagnosed according to previously proposed criteria [3].

Patients with T2DM and CAN were divided into 2 groups. First group received traditional antihypergly-

cemic therapy (n=15, control group) for three months; patients in group 2 (n=21), received in addition to standard treatment 1 capsule/day of the ω -3 PUFA for three months. The capsule contains 1 g, including ~90% ω -3 PUFAs, mainly eicosapentaenoic (EPA) and docosahexaenoic acids (DHA) and 4 mg of α -tocopherol acetate. The duration of the treatment was three months.

The concentration of glucose in the blood was determined by the glucose oxidase method while HbA_{1c} level was assessed by using a highly sensitive method of ion exchange liquid chromatography with D-10 analyzer and BIO-RAD reagents (United States).

Resting 12-lead surface electrocardiography (ECG) with a paper speed of 25 mm/s and a signal size of 10 mm/mV was recorded in the morning period. We performed resting ECG analysis included measurement of following parameters: heart rhythm, heart rate (HR), conduction intervals and Holter-ECG [(ECG “EC-3H” (“Labtech,” Hungary)] analysis included measurement of 24 hours ECG, circadian indexes and following HRV parameters [9]: standard deviation of all NN intervals (SDNN), standard deviation of the means of all NN intervals for all 5-min segments of the entire recording (SDANNi), the square root of the mean of the sum of the squares of differences between adjacent NN intervals (RMSSD), the square root of the mean of the sum of the squares of differences between adjacent NN intervals (pNN50), the very low frequency component of HRV (VLF), the high-frequency component of HRV (HF), the low-frequency component of HRV (LF), ratio of low to high frequency power components [sympathetic/parasympathetic ratio (LF/HF)].

The study was performed according to the Good Clinical Practice guidelines and the Declaration of Helsinki. The study protocol was approved by the Ethics Committees of all the study centres involved. Written informed consent was obtained from all participants prior to their inclusion in the study.

Statistical analysis was based on the variational method using statistical parametric t-test, nonparametric Wilcoxon t-test and Fisher’s Pearson correlation coefficient. Data are presented as mean±standard error of the mean (SEM). All tests were performed using the ANOVA (MicroCal Origin v. 8,0) software. Statistical significance was set at p<0,05.

Results

We found out that the HbA_{1c} of patients with T2DM and advanced stage of CAN was not statistically significant influenced by the treatment (p>0,05).

The features of the time-domain HRV parameters in patients with T2DM and advanced stage of CAN after treatment with ω -3 PUFAs are given in table 1.

As can be seen from table 1 prescription of ω -3 PUFAs to patients with T2DM and advanced stage of CAN pro-

Table 1

Time-domain heart rate variability parameters after 3-months of ω -3 PUFAs therapy (Δ %, Mean \pm SEM)

Parameter	Patients with T2DM and advanced stage of CAN (n=36)				
	Groups	Baseline	After treatment	% change from baseline	p
SDNN (ms)	Control (n=15)	94,7 \pm 4,84	91,3 \pm 3,33	-0,82 \pm 2,73%	>0,05
	Treatment (n=21)	93,57 \pm 2,89	104,29 \pm 2,97	+12,2 \pm 2,64%	<0,05
SDANNi (ms)	Control (n=15)	72,3 \pm 4,08	74,7 \pm 3,33	+4,72 \pm 2,67%	>0,05
	Treatment (n=21)	81,19 \pm 3,23	93,57 \pm 3,72	+16,13 \pm 2,82%	<0,05
RMSSD (ms)	Control (n=15)	19,1 \pm 1,36	18,7 \pm 0,77	+0,96 \pm 3,67%	>0,05
	Treatment (n=21)	18,14 \pm 1,03	21,9 \pm 1,08	+23,0 \pm 3,69%	<0,05
pNN50 (%)	Control (n=15)	3,9 \pm 0,42	3,7 \pm 0,23	+7,1 \pm 9,59%	>0,05
	Treatment (n=21)	4,0 \pm 0,35	5,05 \pm 0,37	+31,9 \pm 4,98%	<0,05

Note: the results are presented as absolute values and as % change from baseline, (Δ %, Mean \pm SEM); p<0,05, compared to baseline.

Abbreviations: T2DM — type 2 diabetes mellitus, CAN — cardiovascular autonomic neuropathy, SDNN — standard deviation of all NN intervals, SDANNi — standard deviation of the means of all RR intervals for all 5-minute segments of the entire recording, RMSSD — the square root of the mean of the sum of the squares of differences between adjacent NN intervals, pNN50 — percentage of differences greater that are 50 ms between adjacent sinus RR intervals.

Table 2

Spectral heart rate variability parameters during the active period after 3 months of ω -3 polyunsaturated fatty acids therapy (Δ %, Mean \pm SEM)

Parameter	Patients with T2DM and advanced stage of CAN (n=36)				
	Groups	Baseline	After treatment	% change from baseline	p
VLF (ms ²)	Control (n=15)	1113,6 \pm 98,1	1103,9 \pm 72,8	+1,81 \pm 2,63%	>0,05
	Treatment (n=21)	1075,9 \pm 47,8	1208,9 \pm 48,7	+13,6 \pm 3,29%	>0,05
LF (ms ²)	Control (n=15)	390,8 \pm 21,98	388,5 \pm 14,74	+1,6 \pm 3,72%	>0,05
	Treatment (n=21)	349,1 \pm 18,8	437,1 \pm 16,4 ^b	+30,2 \pm 6,42%	<0,01
HF (ms ²)	Control (n=15)	242,1 \pm 18,5	244,5 \pm 13,6	+4,1 \pm 4,15%	>0,05
	Treatment (n=21)	223,9 \pm 11,9	254,1 \pm 8,8 ^a	+18,1 \pm 6,02%	<0,05
LF/HF	Control (n=15)	1,66 \pm 0,06	1,63 \pm 0,06	-1,6 \pm 3,07%	>0,05
	Treatment (n=21)	1,58 \pm 0,06	1,76 \pm 0,06 ^a	+14,4 \pm 7,16%	<0,05

Note: the results are presented as absolute values and as % change from baseline, (Δ %, Mean \pm SEM); p<0,05; <0,01 compared to baseline.

Abbreviations: T2DM — type 2 diabetes mellitus, CAN — cardiovascular autonomic neuropathy, VLF — very low frequency power, total spectral power of all NN intervals between 0,003 and 0,04 Hz, LF — low frequency power, total spectral power of all NN intervals between 0,04 and 0,15 Hz, HF — high frequency power, total spectral power of all NN intervals between 0,15 and 0,4 Hz, LF/HF — ratio of low to high frequency power.

motes to statistically significant increase in SDNN (Δ =+12,2 \pm 2,64% (p<0,05)); SDANNi (Δ =+16,13 \pm 2,82% (p<0,05)); RMSSD (Δ =+23,0 \pm 3,69% (p<0,05)); pNN50 [Δ =+31,9 \pm 4,98% (p<0,05)]. Investigated parameters did not change significantly in the control group (p>0,05).

Changes of the spectral HRV parameters during the active period of the day in patients with T2DM and advanced stage of CAN after 3 months of ω -3 PUFAs therapy are given in table 2.

As can be seen from table 2 prescription of ω -3 PUFAs to patients with T2DM and advanced stage of CAN promotes statistically increase in LF [Δ =+30,2 \pm 6,42% (p<0,01)], HF [Δ =+18,1 \pm 6,02% (p<0,05)]; LF/HF [Δ =+14,42 \pm 7,16% (p<0,05)] and at the same time does not affect VLF parameters (p>0,05) during the active period of day.

The features of spectral HRV parameters during the passive period of the day in patients with T2DM and

advanced stage of CAN after treatment with ω -3 PUFAs are given in table 3.

As can be seen from table 3 prescription of ω -3 PUFAs to patients with T2DM and advanced stage of CAN promotes statistically significant increase in LF [Δ =+30,8 \pm 4,95% (p<0,01)], HF [Δ =+18,9 \pm 4,72% (p<0,05)], LF/HF ratio [Δ =+10,5 \pm 2,1% (p<0,05)]; and at the same time does not affect VLF parameters [Δ =+10,6 \pm 1,79% (p>0,05)] during the passive period of day. Investigated parameters did not change significantly in the control group (p>0,05).

So, development of advanced CAN is accompanied by sympathicotonia with increased LF/HF ratio and decreased RMSSD parameters. Prescription of ω -3 PUFAs to patients with T2DM and advanced CAN lead to improvement of subclinical arrhythmogenic myocardial impairment: increase of SDNN, SDANNi, RMSSD and pNN50; LF- and HF-components, LF/HF ratio during the active and passive periods of day.

Table 3

**Spectral heart rate variability parameters during the passive period after 3 months
of ω -3 polyunsaturated fatty acids therapy ($\Delta\%$, Mean \pm SEM)**

Parameter	Patients with T2DM and advanced stage of CAN (n=36)				
	Groups	Baseline	After treatment	% change from baseline	p
VLF (ms ²)	Control (n=15)	1441,1 \pm 106,7	1439,3 \pm 84,7	+1,83 \pm 2,47%	>0,05
	Treatment (n=21)	1405,6 \pm 73,0	1544,6 \pm 74,5	+10,6 \pm 1,79%	>0,05
LF (ms ²)	Control (n=15)	509,1 \pm 17,82	502,1 \pm 13,0	-0,6 \pm 2,55%	>0,05
	Treatment (n=21)	492,9 \pm 28,7	631,6 \pm 33,2 ^b	+30,8 \pm 4,95%	<0,01
HF (ms ²)	Control (n=15)	340,5 \pm 25,3	326,7 \pm 19,01	-1,9 \pm 3,38%	>0,05
	Treatment (n=21)	335,5 \pm 18,6	388,6 \pm 17,7 ^a	+18,9 \pm 4,72%	<0,05
LF/HF	Control (n=15)	1,57 \pm 0,08	1,59 \pm 0,07	+1,6 \pm 1,92%	>0,05
	Treatment (n=21)	1,49 \pm 0,05	1,163 \pm 0,04 ^a	+10,5 \pm 2,1%	<0,05

Note: the results are presented as absolute values and as % change from baseline, ($\Delta\%$, Mean \pm SEM); p<0,05; <0,01 compared to baseline.

Abbreviations: T2DM — type 2 diabetes mellitus, CAN — cardiovascular autonomic neuropathy, VLF — very low frequency power, total spectral power of all NN intervals between 0,003 and 0,04 Hz, LF — low frequency power, total spectral power of all NN intervals between 0,04 and 0,15 Hz, HF — high frequency power, total spectral power of all NN intervals between 0,15 and 0,4 Hz, LF/HF — ratio of low to high frequency power.

Discussion

Several large-scale, randomized clinical trials have shown that dietary intake of ω -3 PUFAs improves the prognosis of patients with symptomatic heart failure or recent MI. Therefore, dietary consumption of ω -3 PUFAs is recommended in international guidelines for the general population to prevent CHD. However, the precise mechanisms underlying the cardioprotective effects of ω -3 PUFAs are not fully understood. Omega-3 PUFAs can be incorporated into the phospholipid bilayer of cell membranes and can affect membrane fluidity, lipid microdomain formation, and signaling across membranes. Omega-3 PUFAs also modulate the function of membrane ion channels, such as Na⁺ and L-type Ca²⁺ channels, to prevent lethal arrhythmias. Moreover, ω -3 PUFAs also prevent the conversion of arachidonic acid into pro-inflammatory eicosanoids by serving as an alternative substrate for cyclooxygenase or lipoxygenase pathways, resulting in the production of less potent products. In addition, a number of enzymatically oxygenated metabolites derived from ω -3 PUFAs were recently identified as anti-inflammatory mediators. These ω -3 metabolites may contribute to the beneficial effects against cardiovascular diseases that are attributed to ω -3 PUFAs [10, 11].

HRV is a non-invasive measurement that indirectly reflects the cardiac autonomic regulation [6, 9]. Overweight persons with an increased risk of T2DM have an impaired HRV. In a randomized, double-blind, parallel comparison, 65 overweight volunteers consumed DHA 1,56 g/day and EPA 0,36 g/day or sunflower-seed oil (placebo) for 12 weeks. In 46 of these subjects HRV was assessed in the frequency domain using 20 min ECG recordings. Omega-3 PUFAs supplementation improved HRV by increasing HF power, representing parasympathetic activity, and it also reduced HR at rest and during submaximal exercise. Thus, the authors concluded that

dietary supplementation with DHA-rich fish oil reduced HR and modulated HRV in a favorable way in these overweight subjects with a high risk of CVDs [12].

Heart rate variability was examined in 43 type 1 and 38 T2DM patients and related to ω -3 PUFAs content in platelet membranes. In T1DM patients HRV increased with increasing levels of DHA. Furthermore, this positive correlation between HRV and platelet DHA was more pronounced in patients with T1DM solely receiving insulin therapy and without signs of diabetic complications. However, this study could not demonstrate a significant association between ω -3 PUFAs and HRV in the patients with T2DM. In contrast, a small Italian study found that 6 months of ω -3 PUFAs treatment in a group of 13 T2DM patients partially improved HRV in the frequency domain [12].

Both nervous tissue and heart tissue have a high content of ω -3 PUFAs (especially DHA) and this may be consistent with the finding that this marine ω -3 PUFAs may modulate cardiac autonomic function as assessed by HRV. The incorporation of ω -3 PUFAs in synaptic membranes could potentially influence the autonomic control of the heart. Thus, ω -3 PUFAs may modulate HRV both at the level of the ANS and the heart. Most of the data support that ω -3 PUFAs beneficially modulates cardiac autonomic control thereby possibly reducing the risk of arrhythmias [11, 12].

Omega-3 PUFAs have potent effects on ion channels and calcium regulatory proteins. Circulating (acute administration) ω -3 PUFAs affect ion channels directly while incorporation (long-term supplementation) of these lipids into cell membranes indirectly alter cardiac electrical activity *via* alteration of membrane properties. Omega-3 PUFAs reduce baseline heart rate and increase HRV *via* alterations in intrinsic pacemaker rate rather than from changes in cardiac autonomic neural regulation [13].

So, cardiovascular benefits of omega-3 PUFAs [11-14] are: antidysrhythmic effects (reduced sudden death; possible prevention of atrial fibrillation; possible protection against pathologic ventricular arrhythmias; improvement in HRV; antiatherogenic effects (reduction in non-high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) levels; reduction in triglyceride and very low-density lipoprotein cholesterol (VLDL-C) levels; reduction in chylomicrons; reduction in VLDL and chylomicron remnants; increase in HDL-C levels; "improvement" (increase) in LDL and HDL particle size; plaque stabilization; antithrombotic effects (decreased platelet aggregation; improved blood rheologic flow); anti-inflammatory and endothelial protective effects (reduced endothelial adhesion molecules and decreased leukocyte adhesion receptor expression; reduction in proinflammatory eicosanoids and leukotrienes;

vasodilation); mild decreased systolic and diastolic blood pressure.

Conclusion

Prescription of the ω -3 PUFAs in patients with T2DM and advanced stage of CAN was accompanied by a statistically significant increase of the time-domain HRV parameters (SDNN, SDANNi, RMSSD and pNN50). It also contributed to significantly positive changes in the spectral HRV parameters (LF, HF, LF/HF) during the active and passive periods compared with the control group. Our results suggest that the efficacy of ω -3 PUFAs is not associated with improved glycemic control of T2DM in patients with advanced stage of CAN, but is rather the result of a direct effect of the pharmacological agent on the investigated metabolic indexes.

References

1. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2017. *Diabetes Care* 2017; 40:1-132.
2. Vinik AI, Erbas T, Casellini CM. Diabetic cardiac autonomic neuropathy, inflammation and cardiovascular disease. *J Diabetes Investig* 2013; 4: 4-18.
3. Spallone V, Ziegler D, Freeman R, et al. Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: clinical impact, assessment, diagnosis, and management on behalf of The Toronto Consensus panel on diabetic neuropathy. *Diabetes Metab Res Rev* 2011; 27: 639-53.
4. Dimitropoulos G, Tahrani AA, Stevens MJ. Cardiac autonomic neuropathy in patients with diabetes mellitus. *World J Diabetes* 2014; 5: 17-39.
5. Pop-Busui R, Boulton AJM, Feldman EL, et al. Diabetic neuropathy: A position statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2017; 40: 136-54.
6. Silva-e-Oliveira J, Amelio PM, Abranches IL, et al. Heart rate variability based on risk stratification for type 2 diabetes mellitus. *Einstein* 2017; 15: 141-7.
7. Balcioğlu AS, Mūderrisoğlu H. Diabetes and cardiac autonomic neuropathy: clinical manifestations, cardiovascular consequences, diagnosis and treatment. *World J Diabetes* 2015; 6: 80-91.
8. Serhiyenko VA, Serhiyenko LM, Serhiyenko AA. Omega-3 polyunsaturated fatty acids in the treatment of diabetic cardiovascular autonomic neuropathy: A review. In: Moore SJ, ed. *Omega-3: Dietary sources, biochemistry and impact on human health*. New York: Nova Science Publishers, 2017: 79-154).
9. Adamec J, Adamec R. *ECG Holter. Guide to electrocardiographic interpretation*. New York; London: Springer Science & Business Media, 2008. p. 90.
10. Calder PC. Marine omega-3 fatty acids and inflammatory processes: Effects, mechanisms and clinical relevance. *Biochim Biophys Acta* 2015; 1851: 469-84.
11. Endo J, Arita M. Cardioprotective mechanism of omega-3 polyunsaturated fatty acids. *J Cardiol* 2016; 67: 22-7.
12. Christensen JH. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and heart rate variability. In: Billman GE, ed. *The effects of omega-3 polyunsaturated fatty acids on cardiac rhythm: antiarrhythmic, proarrhythmic, both or neither?* Lausanne CH: Frontiers Media SA, 2013: 9-17.
13. Billman GE. The effects of omega-3 polyunsaturated fatty acids on cardiac rhythm: a critical reassessment. *Pharmacol Ther* 2013; 140: 53-80.
14. Bradberry JC, Daniel E, Hilleman DE. Overview of omega-3 fatty acid therapies. *P T* 2013; 38: 681-91.

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ МУЛЬТИФОКАЛЬНОГО АТЕРОСКЛЕРОЗА У ЖЕНЩИН С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

Осипова И. В.¹, Стародубова Ю. Н.^{1,2}, Антропова О. Н.¹

Цель. Определить наиболее частую локализацию и совокупность факторов риска мультифокального атеросклероза у женщин с ревматоидным артритом (РА).

Материал и методы. На первом этапе ретроспективно проведен анализ медицинской документации 245 пациенток с РА. На втором этапе в результате проспективного наблюдения для одномоментного сравнительного исследования выкопированы данные 105 женщин, сопоставимых по возрасту, длительности РА. Последние были разделены на 2 группы: 1-я (n=49) — с клиническим атеросклерозом, 2-я (n=56) — без атеросклероза. Проводился анализ факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, маркеров хронического воспаления.

Результаты. У всех пациенток с атеросклерозом имелось мультифокальное поражение сосудов (n=49). Частой локализацией являются: коронарные артерии (81,7%) в сочетании с поражением артерий нижних конечностей (59,2%) и/или сонных артерий (69,3%). В 1-ой группе зафиксированы чаще: артериальная гипертензия (АГ) (100 и 64%, p=0,009), психосоциальные факторы риска (ФР) (39 и 5%, p=0,001), анамнез преэклампсии или эклампсии (38 и 11%, p=0,01), повышение общего холестерина (ОХС) (67 и 55%, p=0,01). В 1-ой группе маркеры воспалительной активности у пациенток встречались чаще и их уровни выше p<0,05. Статистически значимо предикторами развития мультифокального атеросклероза при РА у женщин являются: возраст, АГ, нарушение сна, депрессия, высокая активность РА, ранняя менопауза, повышение ОХС, прием преднизолона. Выявлена обратная зависимость повышения холестерина липопротеидов низкой плотности с развитием атеросклероза p=0,04.

Заключение. Особенностью атеросклеротического поражения сосудов при РА является мультифокальность. Созданная математическая модель основана на многофакторном анализе и может быть рекомендована как метод прогнозирования мультифокального атеросклероза. Выявление комплекса предикторов многососудистого поражения и коррекция модифицируемых ФР, должны быть основой профилактики по снижению сердечно-сосудистого риска у пациенток РА.

Российский кардиологический журнал 2018; 23 (5): 61–67
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-5-61-67>

Ключевые слова: ревматоидный артрит, атеросклероз, факторы риска.

¹ФГБОУ ВО Алтайский государственный медицинский университет Минздрава России, Барнаул; ²КГБУЗ Городская больница № 4, Барнаул, Россия.

Осипова И. В. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии, Стародубова Ю. Н.* — врач-ревматолог городской ревматологической кабинета поликлиники, очный аспирант кафедры факультетской терапии, Антропова О. Н. — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
 ulastar@bk.ru

АГ — артериальная гипертензия, АСБ — атеросклеротические бляшки, БЦС — брахиоцефальные сосуды, DAS28 — индекс активности ревматоидного артрита (Disease Activity Score Calculator for RA), ИЛ-6 — интерлейкин-6, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЛПИ — лодыжечно-плечевой индекс, ОХС — общий холестерин, ОТ — окружность талии, РА — ревматоидный артрит, РФ — ревматоидный фактор, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, САД — систолическое артериальное давление, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, СРБ — С-реактивный белок, ФР — факторы риска, ФГ — фибриноген, ХС-ЛПНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, шкала HADS T/HADS D — уровень тревоги/депрессии (The hospital Anxiety and Depression Scale).

Рукопись получена 18.04.2018

Рецензия получена 20.04.2018

Принята к публикации 27.04.2018

PREDICTION OF MULTIFOCAL ATHEROSCLEROSIS IN WOMEN WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

Osipova I. V.¹, Starodubova Yu. N.^{1,2}, Antropova O. N.¹

Aim. To define the most common localization and risk factors for multifocal atherosclerosis in females with rheumatoid arthritis (RA).

Material and methods. At first stage, retrospectively an analysis of medical documentation was done, of 245 RA female patients. For the second stage conducted as a prospective observation, case histories of 105 women included, comparable by age, duration of RA. Participants were selected to 2 groups: 1st (n=49) — with clinically manifest atherosclerosis, 2nd (n=56) — with none. Analysis of cardiovascular risk factors was done and chronic inflammation markers.

Results. In all atherosclerosis patients there was multifocal lesion (n=49). Common localizations are coronary arteries (81,7%) with involved lower extremities lesion (59,2%) and/or carotid arteries (69,3%). In the 1st group, there were more common arterial hypertension (AH) (100 and 64%, p=0,009), psychosocial risk factors (39 and 5%, p=0,001), pre-eclampsia or eclampsia anamnesis (38 and 11%, p=0,01), raise of total cholesterol (TC) (67 and 55%, p=0,01). In the 1st group, the markers of inflammation were raised more commonly, p<0,05. As a statistically significant predictors of multifocal atherosclerosis development in RA female patients play role age, AH, sleep disorder, depression, high activity of RA,

early menopause, raise of TC, prednisolone intake. There was negative correlation revealed of low density lipoproteides cholesterol increase and atherosclerosis development, p=0,04.

Conclusion. The specifics of atherosclerosis in RA is its multifocal lesion. Mathematic model that has been introduced, is based upon multifactorial analysis and can be recommended as a method for prediction of multifocal atherosclerosis. Predictor complex revealing for multivessel lesion and correction of modifiable risk factors should be the fundamental of prevention and cardiovascular risk reduction in RA female patients.

Russ J Cardiol 2018; 23 (5): 61–67

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-5-61-67>

Key words: rheumatoid arthritis, atherosclerosis, risk factors.

¹Altai State Medical University of the Ministry of Health, Barnaul; ²City Hospital № 4, Barnaul, Russia.

Хорошо известно, что ревматоидный артрит (РА) — заболевание с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (ССО). В настоящее время РА признан независимым фактором кардиоваскуляр-

ного риска [1]. Так как женщины страдают РА чаще чем мужчины, то и прогноз для ССО при РА у них хуже [2]. Основной причиной смертности при РА является ускоренное прогрессирование атероскле-

роза. Риск ишемической болезни сердца (ИБС) и инфаркта миокарда при РА повышен в 2 раза, острого нарушения мозгового кровообращения — в 1,9 раза [3]. У пациентов с ИБС и тяжелым стенозом сонных артерий многососудистое поражение определяется до 60-70% в популяции [4]. Особенностью сосудистого атеросклеротического поражения при РА является мультифокальность [3]. Данная проблема у женщин с РА мало изучена, что явилось основной задачей и новизной нашего исследования. Рядом авторов было высказано предположение о роли воспаления, как связующего звена между ревматологическими заболеваниями и атеросклерозом, поражением органов-мишеней, где посредником выступают медиаторы воспаления [5]. С развитием атеросклероза ассоциированы высокие уровни таких маркеров воспаления, как С-реактивный белок (СРБ), фибриноген (ФГ), интерлейкин-6 (ИЛ-6) и скорость оседания эритроцитов (СОЭ). Данные показатели способствуют развитию дисфункции эндотелия и, вероятно, модифицируют другие ФР развития ССО: атерогенную дислипидемию [6], резистентность к инсулину и окислительный стресс [7, 8]. Имеются исследования, которые указывают на экспрессию ИЛ-6 в зонах сосудистого русла, наиболее часто подверженных мультифокальному атеросклеротическому поражению (коронарные, периферические артерии, сосуды головного мозга). Предполагают, что увеличение уровня ИЛ-6 более адекватно отражает риск множественного атеросклеротического поражения коронарных артерий, чем увеличение СРБ [9]. Атеросклероз и РА имеют много общих воспалительных механизмов: процессы, лежащие в основе воспаления синовиальных оболочек суставов, похожи на те, что вызывают нестабильность атеросклеротической бляшки (АСБ). Увеличение ССО и летальности отмечено не только у пациентов длительно страдающих РА, но и в первые годы заболевания. Однако, на каком этапе происходит увеличение кардиоваскулярного риска у больных РА, и какие меры необходимо принимать с целью профилактики, остается до конца не известным. В связи с этим, определение факторов, наиболее значимо связанных с развитием мультифокального атеросклероза у пациенток с РА, является важной задачей современной медицины.

Материал и методы

На первом этапе исследования ретроспективно проводился анализ медицинской документации 245 пациенток с РА, находящихся на учете в Городском ревматологическом кабинете КГБУЗ ГБ № 4. Критерии включения в исследование: установленный диагноз РА (ACR/EULAR 2010г), женский пол, наличие информированного согласия, возраст от 18 до 75 лет. Критерии исключения: отказ от участия

в исследовании, беременность, лактация, сопутствующие заболевания в стадии обострения и/или декомпенсации, онкологические заболевания. Затем проводилось открытое одномоментное сравнительное исследование, по результатам которого выкопированы данные 105 пациенток с РА, одинаковых по возрасту ($55,3 \pm 6,8$ лет), продолжительности РА ($8,2 \pm 3,9$ лет). Последние после верификации атеросклероза любой локализации были разделены на 2 группы: с клиническим атеросклерозом ($n=49$) и без него ($n=56$).

Наличие бессимптомного атеросклеротического поражения брахиоцефальных сосудов (БЦС) определяли методом доплерографии на аппарате "Diasonics Ultrasound" (USA) по наличию АСБ и/или комплекса интима-медиа $\geq 1,5$ мм. Наличие острого нарушения мозгового кровообращения и/или транзиторной ишемической атаки в анамнезе расценивали как симптомный атеросклероз БЦС [4]. Наличие атеросклероза сосудов нижних конечностей оценивали по лодыжечно-плечевому индексу (ЛПИ) методом тонометрии (ЛПИ $< 0,9$) [10]. Диагноз ИБС был установлен в пробах с физической нагрузкой или по данным коронарографии. Клиническое обследование пациенток РА проводилось по стандартам, рекомендованным Ассоциацией ревматологов России. Оценку активности РА проводили с использованием индекса DAS28 (низкая 2,6-3,2; средняя 3,2-5,1; высокая $> 5,1$), включающего 4 параметра: число воспаленных суставов, число болезненных суставов, оценка боли по визуальной аналоговой шкале (мм), показатель СОЭ. У всех пациенток учитывались факторы риска ССО [1, 11]. Антропометрические измерения включали: определение роста, массы тела, индекса массы тела по Кетле (ИМТ, $\text{кг}/\text{м}^2$), за ожирение принимали значение ИМТ $\geq 30 \text{ кг}/\text{м}^2$. При окружности талии ≥ 88 см (ОТ) диагностировали абдоминальное ожирение. Оценивали физическую активность, нерациональное питание, курение, употребление алкоголя, артериальное давление, подсчет частоты сердечных сокращений (ЧСС), семейный анамнез ранних сердечно-сосудистых событий, уровень стресса (шкала Ридера) [12], уровень тревоги/депрессии (шкала HADS T/HADS D), нарушение сна (< 7 часов), раннюю менопаузу (до 45 лет), патологию беременности (анамнез преэклампсии или эклампсии) [11]. Проводилось лабораторное обследование для оценки липидного обмена [11]. Гипергликемия подтверждалась при определении уровня сахара крови $\geq 6,1$ ммоль/л. Исследовались лабораторные показатели активности РА: ревматоидный фактор (РФ) (методом иммунотурбидиметрии, > 35 мг/л), антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (иммуноферментный анализ, < 5 ед./мл), СРБ (иммуноферментный анализ, $> 1,0$ мг/л), СОЭ (методом Панченкова, > 18 мм/ч), ФГ (> 5 мг/л).

Все пациентки в качестве симптоматической терапии принимали ситуационно нестероидные противовоспалительные препараты. В качестве базисной моно-или комбинированной терапии принимали: 78% (n=81) пациенток метотрексат, 38% (n=40) другие препараты (лефлунамид, сульфасалазин, гидроксихлорохин). Глюкокортикоиды (преднизолон) в дозе 10 мг/сут. пациентки принимали в качестве комбинированной терапии 25% (n=26). Пациенток, принимающих генно-инженерные биологические препараты, не было.

Среди женщин с РА и атеросклеротическим поражением сосудов (1-я группа), принимали статины 11% (n=6), дезагреганты 32% (n=16).

Статистическая обработка и анализ данных проведены с помощью программы SigmaPlot 12.5 (Systat Software, 2011). Нормальность распределения переменных оценивали с помощью критерия Шапиро-Уилка. Значения непрерывных величин представлены в виде $M \pm m$, где M — выборочное среднее арифметическое и m — стандартная ошибка среднего. Значения качественных признаков представлены в виде частот и процентов. При нормальном распределении переменных для определения различий двух средних величин использовали t-критерий Стьюдента, при ненормальном — критерий Манна-Уитни. Анализ достоверности различий показателей между группами выполнялся с помощью t-теста для количественных признаков, и расчета хи-квадрат (χ^2) для качественных признаков. Анализ признаков, влияющих на развитие атеросклероза при ревматоидном артрите, выполнялся с помощью многомерного регрессионного анализа. Вклад отдельных предикторов отражался величиной статистики Вальда (Wald χ^2), а также величиной стандартизованного коэффициента регрессии (Estimate). Проводился расчет значимости математической модели по ROC-анализу. Уровень значимости различий (p) для статистических критериев принимался равным менее 0,05.

Результаты

В структуре атеросклеротического поражения (рис. 1) первое место занимают коронарные артерии (81,7%), второе — БЦС (бессимптомный — 67,3%, симптомный — 2,0%), затем артерии нижних конечностей (59,2%) [4].

Мультифокальное сосудистое поражение встречается у всех пациенток 1-ой группы (рис. 2). Среди больных ИБС у 49,8% диагностирован атеросклероз сосудов нижних конечностей; у 31,9% — бессимптомный атеросклероз БЦС; у 1% — симптомный атеросклероз БЦС. Атеросклероз БЦС сочетается с ИБС — 31,9%; атеросклерозом сосудов нижних конечностей — 16,3%. Среди пациенток с атеросклерозом сосудов нижних конечностей ИБС — 49,8%; бессим-

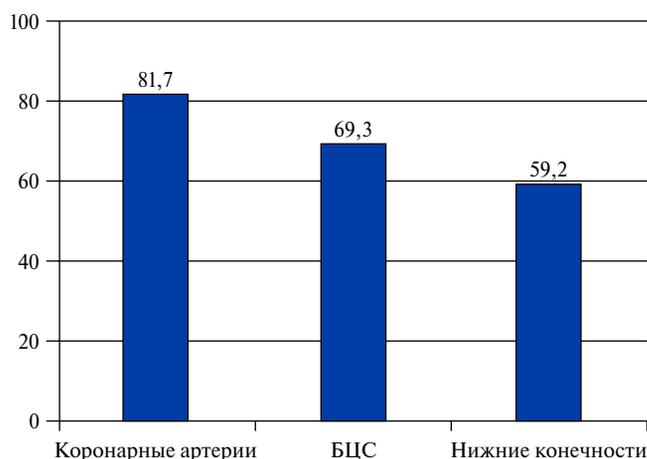


Рис. 1. Структура атеросклеротического поражения в 1-ой группе (%).

Примечание: атеросклероз сосудов нижних конечностей (ЛПИ <0,9).

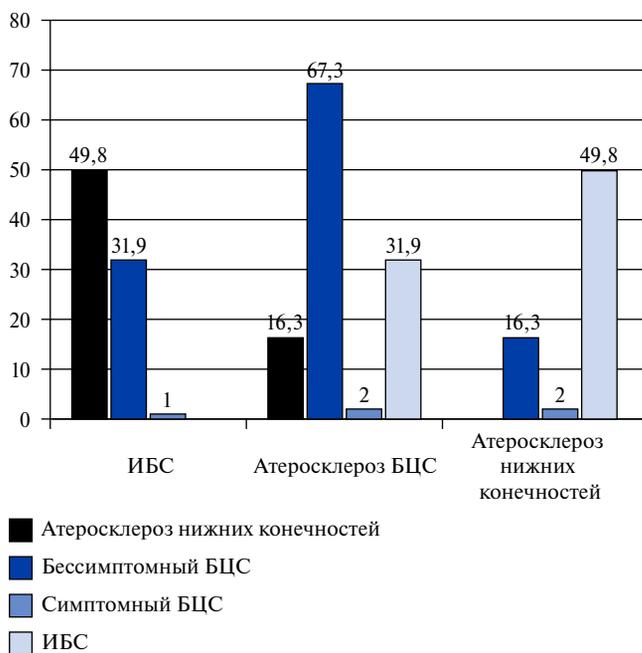


Рис. 2. Частота мультифокального атеросклеротического поражения в 1-ой группе (%).

Примечание: атеросклероз сосудов нижних конечностей (ЛПИ <0,9).

птомный атеросклероз БЦС — 13,3%; симптомный атеросклероз БЦС — 2%.

При определении частоты изучаемых ФР в группах (табл. 1) было выявлено, что у пациенток 1-ой группы чаще встречаются АГ, психосоциальные ФР (нарушение сна, повышение уровня стресса, выраженность тревоги и депрессии), анамнез преэклампсии или эклампсии, атерогенные дислипидемии (повышение холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛПНП), ОХС, индекса атерогенности, триглицеридов), $p < 0,05$. При сочетании РА и мультифокального атеросклероза выявляются более

Таблица 1

Значимые отличия факторов риска в группах

Фактор	Группа 1 (n=49)	Группа 2 (n=56)	p
АГ, % (абс)	100 (49)	64 (36)	0,009*
САД, мм рт.ст. M±m	147,3±20,3	138,1±21,4	0,03*
ОТ см, M±m	88,1±10,8	79,8±9,9	0,03*
ЧСС, в мин M±m	89,9±11,5	78,3±10,7	0,03*
Шкала Ридера, баллы: высокий/средний M±m	1,7±0,2/2,4±0,1	2,0±0,3/2,9±0,5	0,04*
HADS T, баллы: субклинически/клинически выраженная M±m	9,9±0,1/14,7±0,4	8,1±0,3/11,1±0,7	0,04*
HADS D, баллы: субклинически/клинически выраженная M±m	13,8±0,1	7,5±0,4	0,001*
Нарушение сна, % (абс)	39 (19)	5 (3)	0,001*
Анамнез преэклампсии или эклампсии, % (абс)	38 (19)	11 (6)	0,01*
Ранняя менопауза, лет M±m	40,9±3,6	44,4±1,7	0,04*
ОХС, % (ммоль/л)	67 (7,9±1,8)	55 (5,4±1,1)	0,008*/0,001*
ХС-ЛПНП, ммоль/л M±m	3,4±1,3	2,5±0,6	0,001*
ИА, % (усл. ед.)	65 (3,8±1,1)	51 (2,9±0,9)	0,001*/0,01*
ТГ, % (ммоль/л)	48 (1,5±0,6)	29 (1,7±0,7)	0,004*/0,03*
Преднизолон, % (мг)	32 (12±2,1)	21 (10±0,6)	0,009*/0,03*

Примечание: p* — достоверные результаты.

Сокращения: ИА — индекс атерогенности, ТГ — триглицериды.

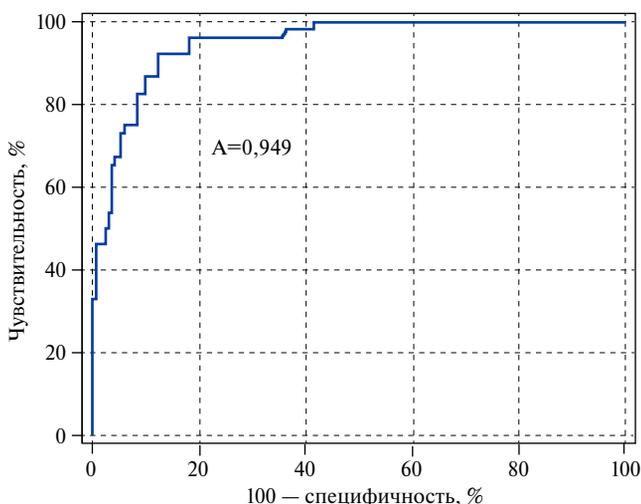


Рис. 3. Результаты ROC-анализа значимости модели.

высокие показатели атерогенности крови (p<0,05), систолического артериального давления (САД) (p=0,03), ЧСС (p=0,03), ОТ (p=0,03), уровня тревоги (p=0,04) и стресса (p=0,04), раннего начала менопаузы (p=0,04).

Выявлено (табл. 2), что в 1-й группе маркеры воспалительной активности (СРБ, СОЭ), встречаются у пациенток чаще (на 29 и 24%, соответственно) и их уровни выше (СРБ, ФГ, СОЭ), p<0,05.

Для оценки совокупности предикторов, влияющих на развитие мультифокального атеросклероза, был проведен метод многомерной логистической регрессии с определением значимости и расчетом коэффициентов (табл. 3).

Предиктор (табл. 3) с положительным коэффициентом имеет прямую зависимость с атеросклерозом, с отрицательным коэффициентом — обратную. На основании полученных данных была составлена математическая модель прогнозирования риска возникновения атеросклероза у пациенток с РА.

Для выявления вероятности развития атеросклероза определяется безразмерный показатель (beta) = -19,374+(0,15×X1)+(0,876×X2)+(2,501×X3)+(0,0112×X4)+(0,0133×X5)+(0,26×X6)+(0,0186×X7)+(0,00687×X8)+(1,743×X9)+(0,0387×X10)+(2,157×X11)-(0,000695×X12)+(0,633×X13)+(0,0373×X14)+(1,082×X15)-(0,888×X16)+(4,316×X17)

Пояснение: X1 — возраст (лет), X2 — значение DAS28 (баллы), X3 — АГ, X4 — САД (мм рт.ст.), X5 — ОТ (см), X6 — оценка депрессии по шкале HADS D, X7 — ЧСС (в мин.), X8 — тахикардия, X9 — нарушение сна, X10 — патология беременности, X11 — ранняя менопауза, X12 — СРБ (мг/л), X13 — ФГ (мг/л), X14 — СОЭ (мм/ч), X15 — ОХС (ммоль/л), X16 — ХС-ЛПНП (ммоль/л), X17 — прием преднизолона.

Примечание: для количественных показателей берется величина показателя, для качественных: если показатель в наличии — 1, если отсутствует — 0.

Для полученного значения (beta), вычисляется вероятность (p), которая равна: p=exp(beta)/1+exp(beta)

Если получившееся число ≥0,5 — вероятность развития атеросклероза повышена, если <0,5 — снижена. Правильность распределения “атеросклероз/не атеросклероз” составила 95,5% (табл. 4).

Полученная модель равнозначно пригодна как для предсказания случаев развития атеросклероза (точ-

Таблица 2

Сравнительная характеристика маркеров воспалительной активности в группах

Фактор	Группа 1 (n=49)		Группа 2 (n=56)		p	
	% (абс)	M±m	% (абс)	M±m	%	M±m
СРБ, мг/л	61 (30)	32,0±29,4	32 (18)	17,3±20,6	0,001*	0,001*
ФГ, мг/л	39 (19)	6,1±1,8	36 (20)	4,5±1,5	0,9	0,009*
СОЭ, мм/ч	67 (33)	53,6±25,7	43 (24)	34,9±16,3	0,01*	0,001*
РФ, мг/л	74 (36)	96,4±11,4	71 (40)	101,8±14,2	0,1	0,1
АЦЦП, ед./мл	69(34)	4,9±1,4	65(36)	4,7±1,2	0,2	1,1
DAS 28, баллы						
— низкая	0	2,6±0,4	3 (1)	2,6±1,8	0,1	1,0
— умеренная	21 (10)	3,9±1,1	19 (11)	3,2±1,1	0,1	0,01*
— высокая	79 (39)	6,5±0,3	71 (40)	5,3±0,7	0,1	0,001*

Примечание: p* — достоверные результаты.

Сокращение: АЦЦП — антитела к циклическому цитруллинированному пептиду.

Таблица 3

Предикторы мультифокального атеросклероза при РА

Предиктор	Коэффициент (Estimate)	Стандартная ошибка (Standart Deviation)	Проверочная статистика Вальда (Wald Chi-Square)	P (Wald)
Пересечение	-19,37	5,42	12,78	0,001*
Возраст	0,15	0,04	11,46	0,001*
DAS28	0,88	0,37	5,515	0,019*
АГ	2,50	1,05	5,64	0,018*
САД	0,01	0,02	0,34	0,56
ОТ	0,01	0,04	0,13	0,72
ЧСС	0,02	0,03	0,35	0,55
HADS Д	0,26	0,11	5,68	0,02*
Нарушение сна	1,74	0,62	8,03	0,005*
Ранняя менопауза	2,16	0,69	9,70	0,002*
Анамнез преэклампсии или эклампсии	0,04	0,64	0,003	0,95
СРБ	0,000	0,01	0,003	0,96
ФГ	0,63	0,64	0,98	0,32
СОЭ	0,04	0,02	3,84	0,046*
ОХС	1,08	0,39	7,73	0,005*
ХС-ЛПНП	-0,89	0,44	4,10	0,04*
Прием преднизолона	4,31	1,33	10,47	0,001*

Примечание: p* — достоверные результаты.

Таблица 4

Эффективность применения модели

Показатель	Реальное распределение	Предсказанное распределение	Правильность прогноза, %
Атеросклероз	49	49	100%
Отсутствие атеросклероза	56	52	94,4%
Всего	105	100	95,5%

ность 100%), так и его отсутствия (точность 94,4%). Показана высокая чувствительность и специфичность модели, а величина общего процента верных классификаций (95,5%) говорит о ее высокой прогностической способности.

Обсуждение

Атеросклероз является основной из ведущих причин снижения продолжительности жизни больных РА. Аутоиммунное воспаление при РА приводит к модификации и повышению атерогенности ряда

традиционных ФР. В нашем исследовании показано, что комплекс ФР традиционных, гендерных, воспалительных влияет на развитие атеросклероза, что подтверждается и рядом других исследований [13].

В свете современной концепции о воспалительной природе атеросклероза интерес представляет изучение кардиоваскулярных эффектов глюкокортикоидов. В популяционном исследовании (регистр CORRONA) доказано 5-кратное увеличение риска ССО в группе больных, получавших глюкокортикоиды в дозе >7,5 мг/сут. У наших пациенток прием преднизолона в дозе 10 мг/сут., также влиял на развитие атеросклероза $p < 0,05$.

Еще одной важной особенностью течения атеросклероза при РА является многососудистое поражение [3], отмечен низкий процент “критических” стенозов коронарных артерий, но при этом высокая частота “ранимых” бляшек и выраженные признаки воспаления сосудистой стенки. В настоящее время разрабатываются новые подходы к оценке признаков нестабильности АСБ, к таким признакам стали относить неоваскуляризацию [14]. Все пациентки в исследовании с диагностированным атеросклерозом имели мультифокальное сосудистое поражение. На первом месте по частоте встречаемости был коронарный атеросклероз в сочетании с поражением артерий нижних конечностей и/или сонных артерий (81,7%), затем атеросклероз БЦС и нижних конечностей (18,3%). Особенности течения атерогенеза при РА затрудняют возможность прогнозирования ССО с использованием традиционных моделей, даже разработка модифицированных шкал для пациентов с РА в ряде случаев не отображает всю степень кардиоваскулярного риска. С учетом значимости различий, предложенных ФР, нами была составлена математическая модель вероятного прогнозирования мультифокального атеросклеротического поражения при РА. Выделен ряд предикторов развития атеросклероза: возраст, АГ, психосоциальные факторы риска (нарушение сна, депрессия), высокая активность РА, ранняя менопауза, повышение ОХС, прием преднизолона (табл. 3). Нами установлена обратная зависимость повышения ХС-ЛПНП с развитием атеросклероза, на фоне средней и высокой

активности РА, что требует дальнейшего изучения. В литературе уже существует понятие “липидный парадокс”, при котором показана аналогичная взаимосвязь с риском ССО и активностью РА [15]. Это еще раз свидетельствует о важной модифицирующей роли воспаления в отношении традиционных ФР, в частности, липидов крови при РА. В других работах наоборот, высокий уровень ХС-ЛПНП ассоциируется с повышением риска инфаркта миокарда при РА, что требует необходимости назначения статинов. Причины противоречивых результатов предыдущих исследований не вполне ясны и возможно связаны с методологическими аспектами, особенностями выборки, а также фармакотерапией. Для оценки и коррекции риска ССО Ассоциацией ревматологов России были разработаны клинические рекомендации по определению целевого уровня липидного спектра крови в период ремиссии РА. Поэтому в дальнейшем мы планируем провести анализ ФР и оценить взаимосвязь с атеросклерозом на фоне низкой активности и ремиссии РА.

Проведенное исследование показало значимость выявления комплекса предикторов как с целью прогнозирования мультифокального атеросклероза, так и с целью проведения своевременных профилактических мероприятий по коррекции модифицируемых ФР для улучшения качества и продолжительности жизни пациенток с РА.

Заключение

Важной особенностью атеросклеротического поражения сосудов при РА является мультифокальность. Следовательно, и риск ССО при РА с многососудистым поражением значительно увеличивается. В настоящее время является актуальной проблема поиска новых предикторов раннего прогнозирования атеросклероза. Использование неинвазивных методов обследования поможет улучшить скрининг групп риска. Созданная нами многомерная высокочувствительная и специфичная математическая модель включает комплекс ФР традиционных, гендерных и воспалительных. Она может быть рекомендована как дополнительный метод прогнозирования мультифокального атеросклероза при РА.

Литература

1. European Guidelines for the Prevention of Cardiovascular Disease in Clinical Practice (Revision 2016). *Russ J Cardiol* 2017; 6 (146): 7-85. (In Russ.) Европейское руководство по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике (Пересмотр 2016) *Российский кардиологический журнал* 2017; 6 (146): 7-85. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-6-7-85.
2. Shostak NA. Atherosclerosis and ischemic heart disease in patients with rheumatoid arthritis. Guide to non-ischemic cardiology. М.: GEOTAR-Media, 2009; 52-67. (In Russ.) Шостак Н. А. Атеросклероз и ишемическая болезнь сердца у больных ревматоидным артритом. Руководство по неишемической кардиологии. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009; 52-67.
3. Popkova TV, Novikova DS, Nasonov EL. Cardiovascular diseases in rheumatoid arthritis: new data. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya* 2016; 54 (2): 122-8. (In Russ.) Попкова Т. В., Новикова Д. С., Насонов Е. Л. Сердечно-сосудистые заболевания при ревматоидном артрите: новые данные. *Научно-практическая ревматология* 2016; 54 (2): 122-8. DOI: 10.14412/1995-4484-2016-122-128.
4. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries. *Eur. J. Vasc. Endovasc Surg.* 2017; 16-21, 1078-5884. DOI: 10.1016/j.ejvs.2017.07.018.
5. Maslyanskiy AL, Zvartau NE, Kolesova EP, et al. Subclinical lesions of the cardiovascular system in patients with rheumatologic diseases. *Russ J Cardiol* 2015; 5 (121): 93-100. (In Russ.) Маслянский А. Л., Звартау Н. Э., Колесова Е. П., и др. Субклиническое поражение сердечно-сосудистой системы у больных ревматологическими заболеваниями. *Российский кардиологический журнал* 2015; 5 (121): 93-100. DOI: 10.15829/1560-4071-2015-05-93-100.

6. Starodubova YuN, Osipova IV. The features of dyslipidemia and the duration of RA in women. *Atherosclerosis* 2017; 13 (3): 33. (In Russ.) Стародубова Ю.Н., Осипова И.В. Особенности дислипидемии и длительность ревматоидного артрита у женщин. *Атеросклероз* 2017; 13 (3): 33.
7. Charles-Schoeman C, Lee YY, Grijalva V. Cholesterol efflux by high density lipoproteins is impaired in patients with active rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2012; 71: 1157-62. DOI: 10.1136/annrheumdis-2011-200493.
8. Wallberg-Jonsson S, Caidahl K, Klintland N. Increased arterial stiffness and indication of endothelial dysfunction in long-standing rheumatoid arthritis. *Scand J. Rheumatol.* 2008; 37: 1-5. DOI: 10.1080/03009740701633238.
9. Kruglyiy LB, Fomicheva OA, Karpov YuA, et al. Cardiovascular complications of rheumatoid arthritis: prevalence and pathogenesis. *Cardiology* 2016; 6: 89-95. (In Russ.) Круглый Л.Б., Фомичева О.А., Карпов Ю.А., и др. Сердечно-сосудистые осложнения ревматоидного артрита: распространенность и патогенез. *Кардиология* 2016; 6: 89-95. DOI: 10.18565/cardio.2016.6.89-95.
10. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, et al. Inter-society consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *J. Vasc. Surg.* 2007; 45: 5-67. DOI: 10.1016/j.jvs.2006.12.037.
11. Cardiovascular prophylaxis. National guidelines. *RussJ Cardiol* 2018; 6 (158) In print. (In Russ.) Национальные рекомендации по кардиоваскулярной профилактике. *Российский кардиологический журнал* 2018; 6 (158). В печати.
12. Kopina OS, Suslov EA, Zaikin EV. Indicators of psychosocial stress in angina and hypertension. Proceedings of the All-Union Symposium Multifactor prevention of CHD. Tomsk, 1989; 76. (In Russ.) Копина О.С., Сулова Е.А., Заикин Е.В. Показатели психосоциального стресса при стенокардии и артериальной гипертензии. *Материалы Всесоюзного симпозиума Многофакторная профилактика ИБС.* Томск, 1989; 76.
13. Baghdadi LR, Woodman RJ, Shanahan EM, Mangoni AA. The impact of traditional cardiovascular risk factors on cardiovascular outcomes in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *PloS One.* 2015; 10 (2): e0117952. DOI: 10.1371/journal.pone.0117952.
14. Chechetkin AO, Druina LD, Evdokimenko AN, et al. New approaches to the assessment of signs of instability of an atherosclerotic plaque in the carotid arteries. *Annals of clinical and experimental neurology* 2017; 11 (1): 47-54. (In Russ.) Четчин А.О., Друина Л.Д., Евдокименко А.Н., и др. Новые подходы к оценке признаков нестабильности атеросклеротической бляшки в сонных артериях. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2017; 11 (1): 47-54.
15. Myasoedova E, Crowson CS, Kremers HM, et al. Lipid paradox in RA the impact of serum lipid measures and systemic inflammation on the risk of cardiovascular disease. *Ann Rheum Dis.* 2011; 70 (3): 482-7. DOI: 10.1136/ard.2010.135871.

ФИКСИРОВАННЫЕ КОМБИНАЦИИ В ЛЕЧЕНИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ: НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ

Подзолков В. И., Тарзиманова А. И.

Артериальная гипертензия (АГ) остается одним из самых распространенных в мире сердечно-сосудистых заболеваний и важнейшим фактором риска развития инфаркта миокарда и мозгового инсульта. Монотерапия АГ эффективна не более чем у половины пациентов даже с умеренным повышением артериального давления. Комбинированная антигипертензивная терапия в наибольшей степени решает проблему воздействия на патогенетические механизмы АГ. Перспективным является появление нового препарата, представляющего собой фиксированную комбинацию телмисартана и гидрохлоротиазида. Сочетание этих компонентов имеет аддитивный антигипертензивный эффект, снижающий артериальное давление в большей степени, чем каждый компонент самостоятельно и обладает значительным органопротективным потенциалом, что позволяет назначать эту комбинацию для лечения широкого круга пациентов.

Российский кардиологический журнал 2018; 23 (5): 68–73

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-5-68-73>

Ключевые слова: артериальная гипертензия, комбинированная терапия, телмисартан, гидрохлоротиазид.

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

Подзолков В. И. — профессор, д.м.н., зав. кафедрой факультетской терапии № 2 лечебного факультета, Тарзиманова А. И.* — к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии № 2 лечебного факультета.

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

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, АК — антагонист кальция, БРА — блокатор рецепторов ангиотензина, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ГХТ — гидрохлоротиазид, иАПФ — ингибитор ангиотензин-превращающего фермента, САД — систолическая артериальная гипертензия, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Рукопись получена 03.05.2018

Рецензия получена 04.05.2018

Принята к публикации 07.05.2018

FIXED COMBINATIONS IN ARTERIAL HYPERTENSION TREATMENT: NOVEL OPPORTUNITIES

Podzolkov V. I., Tarzimanova A. I.

Arterial hypertension (AH) remains one of the most prevalent cardiovascular disorder in the world, as one of the main risk factors of myocardial infarction and stroke development. Monotherapy of AH is effective in no more than one half of patients even with moderate increase of blood pressure. Combinational antihypertension treatment does influence pathogenetic mechanisms of AH being an optimal solution. It is worthful to apply a fixed combination of telmisartan and hydrochlorothiazide. Such combination provides additional antihypertensive effect with more significant decrease of blood pressure than for the components separately. Also it is protective for organs and tissues that makes it to prescribe such combination to a broad range of patients.

Russ J Cardiol 2018; 23 (5): 68–73

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-5-68-73>

Key words: systemic hypertension, combination treatment, telmisartan, hydrochlorothiazide.

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health, Moscow, Russia.

Артериальная гипертензия (АГ) остается одним из самых распространенных в мире сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и важнейшим фактором риска развития инфаркта миокарда и мозгового инсульта. Рост смертности от ССЗ определяет высокую актуальность проблемы лечения АГ. Однако достижение целевых цифр артериального давления (АД) по данным исследования ЭССЕ-РФ составляет у женщин 31,5%, а у мужчин лишь 14,5% [1].

Монотерапия АГ эффективна не более чем у половины пациентов даже с умеренным повышением АД. Комбинированная антигипертензивная терапия в наибольшей степени решает проблему воздействия на патогенетические механизмы АГ. Применение препаратов разных классов позволяет воздействовать на несколько звеньев патогенеза АГ — активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатoadrenalовой систем, нарушение функции эндотелия,

и непосредственно влиять на состояние органов-мишеней. Более выраженный эффект комбинированной терапии имеет рациональное объяснение, когда комбинируемые препараты обладают различными механизмами действия [2].

Комбинированная терапия имеет следующие преимущества:

- усиление антигипертензивного эффекта за счет разнонаправленного действия лекарств на патогенетические механизмы развития АГ;

- обеспечение наиболее эффективной защиты органов-мишеней и уменьшение риска сердечно-сосудистых осложнений;

- увеличение частоты достижения целевых уровней АД;

- уменьшение частоты побочных эффектов. Это достигается за счет возможности снижения доз препаратов в комбинации и того, что большинство

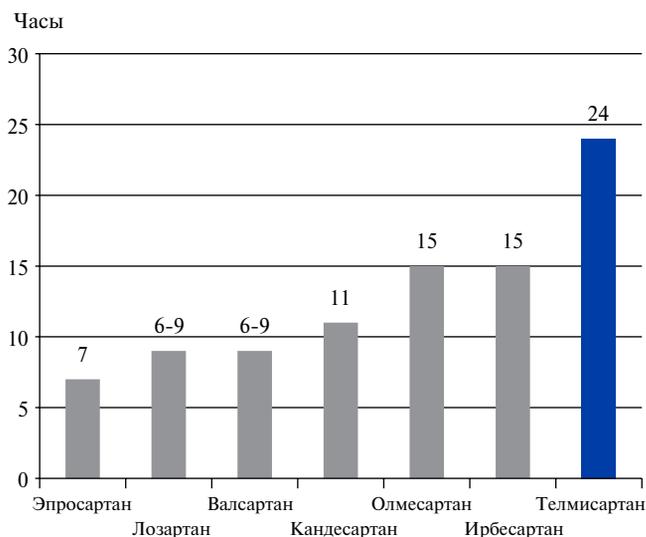
Рис. 1. Связывание БРА с AT_1 -рецептором [4].

Рис. 2. Период полувыведения БРА [11, 12].

рациональных комбинаций обеспечивает взаимное нивелирование нежелательных эффектов [2].

В настоящее время наиболее рациональными сочетаниями антигипертензивных препаратов считаются

- блокатор рецепторов ангиотензина (БРА) + диуретик;
- ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) + диуретик;
- БРА + антагонист кальция (АК);
- иАПФ + АК [2].

Одним из недостатков свободных комбинаций при лечении АГ является усложнение режима и повышение стоимости лечения, так как пациент должен принимать как минимум два лекарственных препарата, кратность назначения которых может быть различной. Использование фиксированных комбинаций позволяет нивелировать эту проблему. К несомненным достоинствам фиксированных комбинаций относятся простота назначения и титрования доз; уменьшение частоты нежелательных явлений; снижение стоимости лечения, так как фиксированные комбинации всегда дешевле, чем соответствующие лекарственные препараты, назначенные по отдельности. Фиксированные комбинации снижают количество принимаемых таблеток и способствуют повышению приверженности пациентов к лечению [3].

Сравнительный анализ влияния различных схем комбинированной терапии АГ на частоту сердечно-сосудистых осложнений показал высокую эффективность сочетания БРА и диуретика. БРА являются одним из основных классов лекарственных препаратов, применяемых для лечения АГ. Выявленные в ходе последних клинических исследований эффекты БРА позволили сформировать ряд новых показаний для использования этих препаратов, таких как хро-

ническая сердечная недостаточность (ХСН); перенесенный инфаркт миокарда; диабетическая нефропатия; протеинурия или микроальбуминурия; гипертрофия левого желудочка; фибрилляция предсердий; сахарный диабет; метаболический синдром; кашель при приеме иАПФ [2].

Среди всего класса БРА наиболее выраженной аффинностью к AT_1 -рецепторам обладает телмисартан (рис. 1) [4]. Препарат обладает высоким селективным сродством к подтипу AT_1 -рецепторов ангиотензина II, снижает уровень альдостерона, при этом не ингибирует ренин и АПФ плазмы крови. Телмисартан может стабилизировать AT_1 -рецепторы в неактивном состоянии, что уменьшает выраженность гипертрофии миокарда, независимо от снижения АД [4]. Многочисленные клинические исследования, проведенные за последние годы, доказали значительное превосходство телмисартана в удержании целевых значений АД при сравнении с другими антигипертензивными средствами [5-9].

Телмисартан получен из активного метаболита лозартана (EXP 3174) путем замещения липофильной бензимидазольной группы на имидазольный компонент. Благодаря этому замещению телмисартан является наиболее липофильным среди всех БРА и, следовательно, лучше всего проникает в ткани [10]. Препарат быстро всасывается из пищеварительного тракта, абсолютная биодоступность составляет в среднем 50%. После приема внутрь пиковая концентрация телмисартана в плазме крови (C_{max}) достигается через 0,5-1 ч. Период полувыведения препарата составляет около 24 ч, что является самым высоким показателем среди всех БРА (рис. 2) [11, 12]. Стабильная концентрация в плазме достигается после 5-7 дней приема, при этом кумуляция препарата после длительного лечения маловероятна. По сравнению с другими БРА

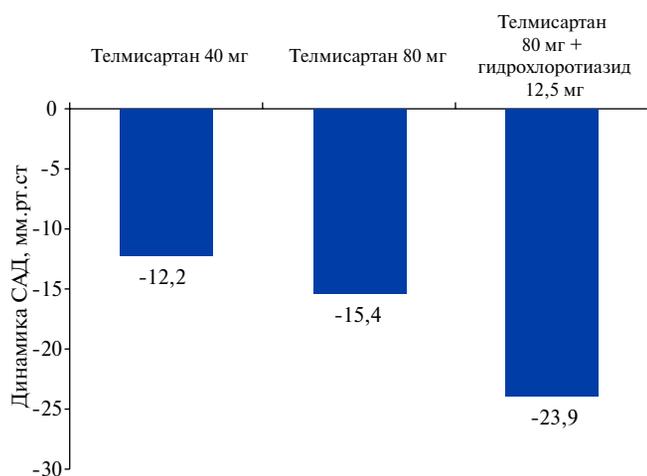


Рис. 3. Динамика систолического артериального давления при лечении комбинированной терапией телмисартана с ГХТ в сравнении с монотерапией телмисартаном [14].

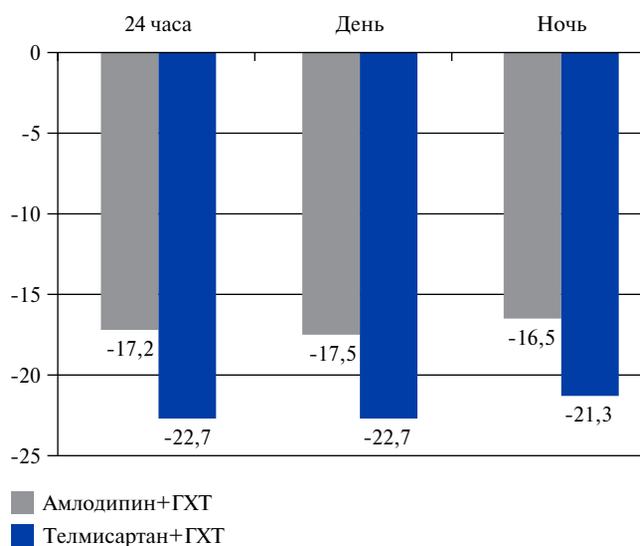


Рис. 4. Снижение АД при приеме фиксированной комбинации телмисартана с ГХТ и комбинации амлодипина с ГХТ [15].

телмисартан обладает высокой биодоступностью и самым продолжительным периодом полувыведения, что позволяет препарату поддерживать гипотензивный эффект в течение суток при однократном приеме [10].

Перспективным является появление нового препарата, представляющего собой фиксированную комбинацию телмисартана и гидрохлоротиазида (ГХТ). Сочетание этих компонентов имеет аддитивный антигипертензивный эффект, снижающий АД в большей степени, чем каждый компонент самостоятельно [13].

ГХТ — тиазидный диуретик, который не влияет на реабсорбцию электролитов в почечных канальцах, а непосредственно увеличивает экскрецию Na^+ и Cl^- . Диуретическое действие ГХТ приводит к увеличению активности ренина плазмы, повышению секреции альдостерона и сопровождается увеличением содержания в моче K^+ и гидрокарбонатов. При одновременном приеме ГХТ с телмисартаном отмечается снижение потери K^+ , вызываемой ГХТ, предположительно за счет блокады ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [13].

Одним из наиболее масштабных исследований по сравнению антигипертензивного эффекта монотерапии телмисартаном и комбинированной терапией телмисартана с ГХТ была работа McGill JB, et al. [14]. В исследование было включено 818 пациентов с мягкой или умеренной АГ. Достижение целевых значений систолического АД (САД) наблюдалось у 85% пациентов в группе комбинированной терапии телмисартана с ГХТ и только у 60% больных при лечении монотерапией телмисартаном. При этом наибольшее снижение значений САД наблюдалось при применении комбинированной терапии (рис. 3) [14].

Высокая антигипертензивная эффективность телмисартана в комбинации с ГХТ была доказана в исследовании ATHOS (A comparison of Telmisartan plus HCTZ with amlodipine plus HCTZ in Older patients with predominantly Systolic hypertension). Комбинация телмисартана в дозе 80 мг с ГХТ 12,5 мг достоверно лучше снижала систолическое АД у пожилых пациентов с изолированной систолической АГ, чем комбинация амлодипин в дозе 10 мг с ГХТ 12,5 мг (рис. 4). Целевые значения АД достигли 66% пациентов, принимавших телмисартан с ГХТ, и только 58% больных, получавших комбинацию амлодипин с ГХТ ($p=0,02$) [15].

В исследование SMOOTH (Study of Micardis in Obese/Overweight Type-2 diabetics with Hypertension) были включены пациенты с АГ, избыточной массой тела и сахарным диабетом 2 типа. Результаты исследования показали, что фиксированная комбинация телмисартана с ГХТ (80/12,5 мг) достоверно более эффективно контролировала АД в течение всех суток, чем комбинация валсартана и ГХТ (160/12,5 мг) [16].

В работе Neutel JM, et al. телмисартан в дозе 40 мг в комбинации с ГХТ 12,5 мг, а также 80 мг в комбинации с ГХТ 12,5 мг, продемонстрировал достоверно более выраженное снижение как систолического АД, так и диастолического АД в течение суток и особенно в последние 6 ч действия по сравнению с комбинацией лозартан в дозе 50 мг с ГХТ 12,5 мг [17].

В исследовании Fogari R, et al. было доказано, что комбинированная терапия телмисартана с ГХТ была более эффективна, чем комбинация олмесартана с ГХТ. В исследование были включены 145 пациентов, не достигшие целевого уровня АД после 8 недель монотерапии телмисартаном 80 мг или олмесартаном 20 мг. При назначении комбинации с диуретиком

БЫСТРОЕ ДОСТИЖЕНИЕ ЦЕЛИ^{1,2}



СТАБИЛЬНЫЙ РЕЗУЛЬТАТ³

- Самый длительный антигипертензивный эффект^{4,5}
- Быстрое достижение целевого уровня АД^{1,2}
- Более выраженное снижение АД^{2,6}

ДЕЙСТВУЕТ
до 48ч⁷



Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Телзап® Плюс

Регистрационный номер: ЛП-004359. Группировочное название: телмисартан + гидрохлоротиазид. Лекарственная форма: таблетки. Фармакотерапевтическая группа: гипотензивное средство комбинированное (ангиотензина II рецепторов антагонист + диуретик). Код АТХ: C09DA07. Показания к применению: артериальная гипертензия (при отсутствии эффективности монотерапии телмисартаном или гидрохлоротиазидом). Противопоказания: гиперчувствительность к активному веществу или любым вспомогательным веществам препарата и к другим производным сульфонамидов, беременность, период грудного вскармливания, холестаза и obstructивные заболевания желчевыводящих путей, нарушения функции печени, тяжелые нарушения функции почек, одновременное применение с препаратами, содержащими алискирен, у пациентов с сахарным диабетом или почечной недостаточностью, одновременное применение с ингибиторами АПФ у пациентов с диабетической нефропатией, рефрактерная гипокальциемия, наследственная непереносимость фруктозы, возраст до 18 лет. С осторожностью: двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной почки, тяжелые нарушения функции почек, снижение ОЦК на фоне предшествующей терапии диуретиками, ограничения приема поваренной соли, диарея или рвота, гиперкалиемия, состояние после трансплантации почки, хроническая сердечная недостаточность III-IV функционального класса по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации, стеноз аортального и митрального клапанов, идиопатический гипертрофический субаортальный стеноз, гипертрофическая obstructивная кардиомиопатия, сахарный диабет, первичный гиперальдостеронизм, подагра, опыт применения у пациентов с почечной недостаточностью ограничен, но не подтверждает развития побочных эффектов со стороны почек, коррекции дозы не требуется, нарушения водно-электролитного баланса, закрытоугольная глаукома, гиперурикемия, применение у пациентов негроидной расы, ишемическая болезнь сердца и цереброваскулярные заболевания, пожилой возраст, системная красная волчанка. Применение при беременности и в период грудного вскармливания: лечение АРА II во время беременности противопоказано. Применение АРА II не рекомендовано в течение первого триместра беременности и противопоказано в ходе второго и третьего триместров беременности. Опыт применения гидрохлоротиазида во время беременности, особенно в ходе первого триместра, ограничен. Не следует применять гидрохлоротиазид для лечения эссенциальной гипертензии у беременных женщин за исключением редких случаев, когда иное лечение невозможно. Прием препарата Телзап® Плюс в период грудного вскармливания противопоказан, следует применять альтернативное лечение с более благоприятными профилями безопасности. Способ применения и дозы: препарат Телзап® Плюс принимают внутрь один раз в сутки, запивая жидкостью, вне зависимости от приема пищи. Побочное действие: см. полную инструкцию по применению. Приведены некоторые побочные эффекты, встречающиеся нечасто: гипокальциемия, тревога, обморок, парестезии, вертиго, тахикардия, аритмия, артериальная гипотензия, ортостатическая гипотензия, одышка, диарея, сухость во рту, метеоризм, мышечные спазмы, миалгия, боль в груди. Формы выпуска: таблетки 80 мг + 12,5 мг. Срок годности: 2 года. Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке. Условия отпуска: по рецепту. Перед назначением ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата.

1. Под быстрым достижением цели подразумевается более быстрое достижение целевого уровня артериального давления по сравнению с монотерапией телмисартаном. 2. Lacourciere Y, et al. J Hum Hypertens. 2001 Nov; 15(11): 763-770. 3. Fogari R, et al. Curr Ther Res Clin Exp. 2008 Feb; 69(1): 1-15. Под стабильным результатом подразумевается сохранение антигипертензивного эффекта в течение всего периода наблюдения. 4. Среди комбинаций других sartанов с гидрохлоротиазидом за счет длительности действия телмисартана. 5. Инструкции по применению лекарственных препаратов для медицинского применения: Лозап® Плюс ЛСР-000084, 15.08.2017, Телзап® Плюс ЛП-004359, 27.11.2017, Коапрель® ЛП-001027, 08.11.2016, Кардосан® Плюс ЛСР-007457/10, 04.10.2013, Атаканд® Плюс ЛСР-001340/08, 25.10.2017, Тевентен® Плюс ЛСР-000319, 27.04.2016, Ко-Диован® ЛП-000689, 07.05.2015. 6. По сравнению с монотерапией телмисартаном. 7. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Телзап® Плюс ЛП-004359, 27.11.2017.

Информация предназначена для специалистов здравоохранения.

Представительство АО «Санofi-авентис груп» (Франция)

125009, Москва, ул. Тверская, д. 22. Тел.: (495) 721-14-00, факс: (495) 721-14-11. www.sanofi.ru

SARU.GTELMIZ.17.10.1639b

достоверно более значимое снижение АД наблюдалось у пациентов, принимавших телмисартан с ГХТ [18].

Концепция комплексной модификации риска у больных АГ подразумевает помимо снижения АД также и воздействие на механизмы поражения органов-мишеней на различных этапах сердечно-сосудистого и ренального континуумов. По данным многочисленных экспериментальных и клинических испытаний телмисартан продемонстрировал существенные преимущества по влиянию на регресс гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) [19, 20].

В исследовании TRANSCEND риск развития новых случаев ГЛЖ в группе телмисартана оказался на 37% ниже при сравнении с больными в группе плацебо. Через 5 лет наблюдения ГЛЖ зарегистрирована у 4,9% при приеме телмисартана и у 7,8% при приеме плацебо ($p < 0,001$) [19].

В исследовании ONTARGET изучали эффект телмисартана, рамиприла и их комбинации событий у пациентов высокого риска на частоту сердечно-сосудистых событий. За время наблюдения она снизилась во всех трех группах ($p < 0,001$). При этом отмечена тенденция к меньшей частоте ГЛЖ в группе телмисартана и в группе комбинированной терапии по сравнению с группой больных, принимавших только рамиприл [20].

Следовательно, совместное применение телмисартана и ГХТ обладает значительным органопротективным потенциалом, что позволяет назначать эту комбинацию для лечения широкого круга пациентов.

Вызывают интерес результаты исследований, в которых лечение высокими дозами телмисартана приводит к уменьшению уровней инсулина в сыворотке крови и снижению инсулинорезистентности. Так, было продемонстрировано, что в эндотелиальных клетках сосудов телмисартан ингибирует цитокин-индуцированную экспрессию генов молекул адгезии блокированием активности ядерного фактора NF- κ B независимо от PPAR γ -активации, через рецепторы AT $_1$ [21].

В исследовании TRANSCEND была показана способность телмисартана снижать риск возникновения новых случаев сахарного диабета типа 2 у пациентов с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений [19].

Отличительной особенностью всех БРА является благоприятный профиль безопасности, позволяющий достичь высокой приверженности пациентов к долгосрочному лечению. Высокая антигипертензивная эффективность комбинации телмисартана и ГХТ сочетается с отличной переносимостью, сопоставимой с монотерапией телмисартаном и плацебо [21]. Результаты множества рандомизированных клинических исследований неизменно показывают, что частота побочных эффектов при использовании препаратов этой группы даже в высоких дозировках

крайне низка и сопоставима с плацебо [22, 23]. В отличие от иАПФ, БРА не влияют на активность других нейрогуморальных систем, с которыми связывают такие побочные эффекты, характерные для иАПФ, как сухой кашель и ангионевротический отек, существенно ограничивающие применение препаратов этого класса [24].

Рассмотрим случай пациентки А, 59 лет, которая обратилась в клинику с жалобами на головные боли в затылочной области, возникающие при повышении АД, шум в ушах.

Больная имеет высшее образование, работает руководителем отдела в строительной компании (частые стрессовые ситуации). Семейный анамнез отягощен: со слов, мать пациентки умерла в возрасте 53 лет от острого нарушения мозгового кровообращения. Бытовые условия удовлетворительные, физическая активность низкая. Пациентка курит, алкоголем не злоупотребляет.

Из анамнеза заболевания известно, что с 2017г стала отмечать появление головной боли в затылочной области, при измерении АД выявлено повышение до 174 и 112 мм рт.ст., была назначена комбинированная терапия: валсартан в суточной дозе 80 мг и ГХТ 12,5 мг. На фоне проводимой терапии состояние улучшилось, на протяжении года принимала препарат в указанной дозе. В декабре 2017г у больной появился шум в ушах, вновь возникли головные боли, цифры АД при самостоятельном измерении дома составили 166 и 104 мм рт.ст. При осмотре: рост пациентки 161 см, вес 78 кг, индекс массы тела 30,1 кг/м², окружность талии — 100 см, окружность бедер — 106 см, соотношение ОТ/ОБ — 0,9.

По результатам лабораторно-инструментального обследования, изменений в общем анализе крови и мочи не выявлено. В биохимическом анализе крови — концентрация глюкозы крови 5,4 ммоль/л, общий холестерин — 5,5 ммоль/л, ЛПНП — 3,8 ммоль/л. При проведении глюкозотолерантного теста уровень глюкозы плазмы крови через 120 мин после приема 75 г глюкозы внутрь составил 7,7 ммоль/л.

За время суточного мониторирования АД зарегистрирована стойкая систолическая 3 степени и диастолическая 2 степени АГ. Среднее дневное систолическое АД — 171 мм рт.ст., диастолическое АД — 108 мм рт.ст. Среднее ночное систолическое АД 156 мм рт.ст., диастолическое АД 95 мм рт.ст. Степень ночного снижения САД оказалась недостаточной, что свидетельствует о нарушении суточного ритма АД-non-dipper.

По данным эхокардиографии, у пациентки выявлены признаки гипертрофии левого желудочка: толщина межжелудочковой перегородки 14 мм, толщина задней стенки левого желудочка 14 мм, индекс массы миокарда левого желудочка (ИММ ЛЖ) 115 г/м². Фракция выброса левого желудочка 66%.

На основании полученных данных можно сформулировать диагноз:

Артериальная гипертензия 2 стадии, 3 степени, высокого риска. Гипертрофия левого желудочка. Ожирение I степени. Дислипидемия.

Пациентке даны рекомендации соблюдать диету с пониженным содержанием поваренной соли, животных жиров, легко усваиваемых углеводов и увеличенным потреблением клетчатки, назначена фиксированная комбинация телмисартана 80 мг и ГХТ 12,5 мг (препарат Телзап® Плюс, Sanofi, Франция), розувастатин (препарат Розукард®, Sanofi, Франция). На фоне проводимой терапии состояние пациентки значительно улучшилось: регрессировали головные боли и шум в ушах. Через 6 мес. для оценки эффективности терапии было

проведено повторное суточное мониторирование АД. Результаты исследования подтвердили достижение целевых значений и нормализацию суточного профиля АД. При проведении повторной эхокардиографии было выявлено уменьшение ИММ ЛЖ со 115 до 95 г/м², толщины задней стенки ЛЖ и толщины желудочковой перегородки с 14 до 12 мм. Данные биохимического исследования крови: общий холестерин снизился до 4,4 ммоль/л, ЛПНП — до 3,3 ммоль/л.

Таким образом, фиксированная комбинация телмисартана с ГХТ является весьма перспективной комбинацией для терапии пациентов с АГ, применение которой позволит не только быстро достигать целевого уровня АД, но и обеспечить выраженный и длительный антигипертензивный эффект.

Литература

- Boytsov SA, Balanova YuA, Shalnova SA, et al. Arterial hypertension among individuals of 25-64 years old: prevalence, awareness, treatment and control. By the data from ESSE-RF. Cardiovascular Therapy and Prevention, 2014; 13 (4): 4-14. (In Russ.) Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Шальнова С.А. и др. Артериальная гипертония среди лиц 25-64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2014; 13 (4): 4-14. DOI:10.15829/1728-8800-2014-4-4-14
- ESH-ESC Guidelines Committee. 2013 ESH-ESC guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertension 2013; 31: 1281-357. DOI: 10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc
- Podzolkov VI. Arterial hypertension. Moscow, Medical information Agency, 2016 (In Russ.) Подзолков В.И. Артериальная гипертензия. М.: ООО "Издательство "Медицинское информационное агентство", 2016. ISBN 978-5-9986-0264-1.
- Kakuta H, Sudoh K, Sasamata M, et al. Telmisartan has the strongest binding affinity to angiotensin II type 1 receptor: comparison with other angiotensin II type 1 receptor blockers. Int J Clin Pharmacol Res 2005; 25: 41-6.
- Williams B, Gosse P, Lowe L, PRISMA I Study Group. The prospective, randomized investigation of the safety and efficacy of telmisartan versus ramipril using ambulatory blood pressure monitoring (PRISMA I). J Hypertens 2006; 24: 193-200.
- Lacourcire Y, Neutel JM, Davidai G, Koval S. A multicenter, 14-week study of telmisartan and ramipril in patients with mild-to-moderate hypertension using ambulatory blood pressure monitoring. Am J Hypertens 2006; 19: 104-12.
- Gosse P, Neutel JM, Schumacher H, et al. The effect of telmisartan and ramipril on early morning blood pressure surge: a pooled analysis of two randomized clinical trials. Blood Press Monit 2007; 12: 141-7.
- Williams B, Lacourcire Y, Schumacher H, et al. Antihypertensive efficacy of telmisartan vs ramipril over the 24-h dosing period, including the critical early morning hours: a pooled analysis of the PRISMA I and II randomized trials. J Hum Hypertens 2009; 23 (9): 610-9. DOI: 10.1038/jhh.2009.4
- Ragot S, Ezzaher A, Meunier A, et al. Comparison of trough effect of telmisartan vs perindopril using self blood pressure measurement: EVERESTE study. J Hum Hypertens 2002; 16 (12): 865-73.
- Instructions for medical use of the drug Telzap LP-003545 (In Russ.) Инструкция по медицинскому применению препарата Телзап ЛП-003545.
- Burnier M, Brunner HR. Angiotensin II receptor antagonists. Lancet 2000; 355: 637-45.
- Instructions for medical use of the drug Telzap LP-003545, Aprovel LP-001260, Cardosal 20 LSR-000628/10, Edarbi LP-002359, Atacand P N 014373/01, Teveten P N012018/01, Diovan LP-002136 (In Russ.) Инструкции по медицинскому применению лекарственных препаратов Телзап ЛП-003545, Апровель ЛП-001260, Кардосал 20 ЛСР-000628/10, Эдарби ЛП-002359, Атаканд П N014373/01, Теветен П N012018/01, Диован ЛП-002136.
- Instructions for medical use of the drug Telzap plus LP-004359 (In Russ.) Инструкция по медицинскому применению препарата Телзап® Плюс ЛП-004359.
- McGill JB, Reilly PA. Efficacy and tolerability of a fixed-dose combination of telmisartan plus HCTZ in patients uncontrolled with telmisartan monotherapy. Clinical therapeutics, 2001, 23 (6): 833-85.
- Neldam S, Edwards C, et al. ATHOS Study Group. Telmisartan plus hydrochlorothiazide compared with amlodipine plus hydrochlorothiazide in older patients with systolic hypertension: Results from a large ABPM study. Am J Geriatr Cardiol 2006; 15: 151-60.
- Sharma AM, Davidson J, Koval S, et al. Telmisartan/hydrochlorothiazide versus valsartan/hydrochlorothiazide in obese hypertensive patients with type 2 diabetes: the SMOOTH study. Cardiovasc Diabetol. 2007; 6: 28.
- Neutel JM, Littlejohn TW, Chrysant SG, et al. Telmisartan/hydrochlorothiazide in comparison with losartan/hydrochlorothiazide in managing patients with mild-to-moderate hypertension. Hypertens Res 2005; 28: 555-63.
- Fogari R, Zoppi A, Mugellini A, et al. Effectiveness of hydrochlorothiazide in combination with telmisartan and olmesartan in adults with moderate hypertension not controlled with monotherapy: a prospective, randomized, open-label, blinded end point (PROBE), parallel-arm study. Curr Ther Res Clin Exp. 2008 Feb; 69 (1): 1-15. DOI: 10.1016/j.curtheres.2008.02.003.
- The TRANSCEND investigators. Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomised controlled trial. Lancet 2008, 372: 1174-83. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)61242-8
- The ONTARGET investigators. Telmisartan, ramipril or both in patients at high risk for vascular events. N Engl J Med 2008; 358: 1547-59. DOI: 10.1056/NEJMoa0801317.
- Podzolkov VI, Tarzimanova AI. A new generation of blockers receptors of angiotensin. Systemic Hypertension. 2013, 10(3), 80-85. (In Russ.) Подзолков В.И., Тарзимова А.И. Новое поколение блокаторов рецепторов ангиотензина. Системные Гипертензии. 2013, 10 (3), 80-85.
- Schumacher H, Mancia G. The safety profile of telmisartan as monotherapy or combined with hydrochlorothiazide: a retrospective analysis of 50 studies. Blood Press Suppl. 2008 Jun; 1: 32-40.
- Munger MA. Therapy with blockers of receptors of angiotensin and cardiovascular protection. Modern evidence base and development prospects. Cardiovascular Therapy and Prevention, 2011, 10 (7), 93-104 (In Russ.) Мунгер М.А. Терапия блокаторами рецепторов ангиотензина и кардиоваскулярная протекция. Современная доказательная база и перспективы развития. Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2011, 10 (7), 93-104.
- Chazova IE, Ratova LG. The first generation of sartans: are there any prospects? Systemic Hypertension, 2010; 4: 5-9. (In Russ.) Чазова И.Е., Ратова Л.Г. Первое поколение сартанов: есть ли перспективы? Системные гипертензии, 2010; 4: 5-9.

УСПЕШНЫЙ ОПЫТ КОРРЕКЦИИ РЕФРАКТЕРНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ И МОРБИДНОГО ОЖИРЕНИЯ У ПАЦИЕНТА С СИНДРОМОМ ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ СНА ТЯЖЕЛОЙ СТЕПЕНИ

Цыганкова О. В.^{1,2}, Калинина Е. М.^{2,3}, Латынцева Л. Д.², Воевода М. И.²

Российский кардиологический журнал 2018; 23 (5): 74–80
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-5-74-80>

Ключевые слова: обструктивное апноэ сна, рефрактерная артериальная гипертензия, морбидное ожирение, клинический случай.

¹ФГБОУ ВО Новосибирский Государственный Медицинский Университет Минздрава России, Новосибирск; ²Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины, филиал ФГБНУ Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН, Новосибирск; ³ООО "Клиника Санитас+", Новосибирск, Россия.

Цыганкова О. В.* — д.м.н., доцент кафедры неотложной терапии с эндокринологией и профпатологией ФПК и ППВ, с.н.с. лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, Калинина Е. М. — врач-эндокринолог, Латынцева Л. Д. — к.м.н., с.н.с. лаборатории

неотложной терапии, Заслуженный врач Российской Федерации, Воевода М. И. — д.м.н., профессор, академик Российской академии наук, директор.

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

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ИАГ — индекс апноэ-гиппноэ, ИМТ — индекс массы тела, ЛЖ — левый желудочек, ОТ — окружность талии, СОАС — синдром обструктивного апноэ сна, ХС ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, ЧСС — частота сердечных сокращений.

Рукопись получена 02.04.2018
 Рецензия получена 04.04.2018
 Принята к публикации 11.04.2018

SUCCESSFUL CORRECTION OF REFRACTORY ARTERIAL HYPERTENSION AND MORBID OBESITY IN PATIENT WITH SEVERE OBSTRUCTIVE APNEA SYNDROME

Tsygankova O. V.^{1,2}, Kalinina E. M.^{2,3}, Lатыntseva L. D.², Voevoda M. I.²

Russ J Cardiol 2018; 23 (5): 74–80
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-5-74-80>

Key words: obstructive sleep apnea, refractory arterial hypertension, morbid obesity, clinical case.

¹Novosibirsk State Medical University of the Ministry of Health, Novosibirsk; ²Scientific-Research Institute of Therapy and Preventive Medicine, branch of the Institute of Cytology and Genetics SD RAS, Novosibirsk; ³LLC "Sanitas+ Clinics", Novosibirsk, Russia.

Синдром обструктивного апноэ сна (СОАС) — состояние, характеризующееся наличием храпа, периодическим спаданием верхних дыхательных путей на уровне глотки, прекращением легочной вентиляции при сохраняющихся дыхательных усилиях, снижением уровня кислорода крови, грубой фрагментацией сна и дневной сонливостью. СОАС является одним из наиболее распространенных патологических состояний сна, ассоциированных не только со значимым ухудшением качества жизни пациента, снижением его социальной активности, но и с высоким риском возникновения сердечно-сосудистой патологии, в том числе артериальной гипертензии (АГ) [1, 2]. Наряду с этим, у пациентов с СОАС повышается риск развития обменных нарушений, сахарного диабета 2 типа [3]. На сегодняшний день доступны точные методы диагностики и эффективные возможности лечения данного заболевания. В России эта проблема стала активно изучаться и внедряться в клиническую практику в последние годы, за 5 лет в различных регионах РФ открыто более 50 сомнологических центров [4].

Кислородная сатурация является важным показателем гомеостаза, снижение которой ниже нормаль-

ных значений в дневные часы не вызывает вопросов о необходимости оказания медицинской помощи. Десатурация в ночные часы, даже критическая, напротив, находится вне ракурса врачебного восприятия, не диагностируется и, следовательно, пациент и врач сталкиваются уже с последствиями тяжелых дыхательных расстройств.

Диагностическими критериями СОАС, согласно рекомендациям Российского общества сомнологов по диагностике и лечению синдрома обструктивного апноэ сна у взрослых, являются: присутствие хотя бы одного симптома из пункта А в сочетании с пунктом Б, или пункт В независимо от пункта А.

Пункт А.

1. Неосвежающий сон, дневная сонливость, чувство усталости и разбитости в течение дня или бессонница.

2. Пробуждения с ощущением задержки дыхания, нехватки воздуха или удушья.

3. Постоянный храп и/или остановки дыхания во время сна (со слов окружающих).

Пункт Б. При полисомнографии или респираторной полиграфии выявляются 5 или более любых обструктивных респираторных событий за час сна

Таблица 1

Классификация степени тяжести СОАС

Степень тяжести СОАС	Норма	Легкая степень	Средняя степень	Тяжелая степень
ИАГ (индекс дыхательных расстройств) в час	≤4	5-14	15-29	≥30

(при полисомнографии) или за час исследования (при респираторной полиграфии).

Пункт В. 15 или более любых обструктивных респираторных событий за час сна (при полисомнографии) или за час исследования (при респираторной полиграфии) [5].

Оценка степени тяжести СОАС базируется на основании индекса апноэ/гипопноэ (ИАГ) или индекса дыхательных расстройств и приведена в таблице 1. Нами наблюдался мужчина с комплексом метаболических расстройств на фоне СОАС тяжелой степени тяжести, которые претерпели значимую обратную динамику на фоне проведения СИПАП-терапии.

Пациент П., 54 года, обратился к сомнологу с жалобами на выраженную дневную сонливость, значительное снижение работоспособности, храп с остановками дыхания во сне (со слов жены), беспокойный ночной сон, частые мочеиспускания в ночное время (до 4 раз за ночь), повышение артериального давления (АД) до 190/110 мм рт.ст. на фоне терапии. Также отмечает ухудшение эректильной функции, снижение либидо.

Данные жалобы беспокоили мужчину более 10 лет с неуклонным нарастанием симптоматики, что послужило поводом для обращения к врачу. Артериальная гипертензия (АГ) около 12 лет, но последние 3 года, несмотря на проводимую четырехкомпонентную терапию (лозартан 50 мг × 2 раза/день, индапамид 2,5 мг, амлодипин 10 мг, бисопролол 10 мг), АД редко снижалось ниже 180/100 мм рт.ст. Три года назад установлен диагноз сахарного диабета 2 типа, инициирована терапия метформином 2000 мг/сут., на этом фоне уровень гликемии не превышал 10 ммоль/л. Отмечает прогрессивный набор веса — 3-4 килограмма ежегодно, что связывает с нарушением диеты и сидячим характером работы. Обращает на себя внимание, что, будучи водителем большегрузной фуры, практически не мог выполнять свои профессиональные обязанности в связи с выраженной сонливостью, поэтому отправлялся в рейсы с женой, которая не позволяла ему заснуть за рулем. Не курит, алкоголь употребляет в количестве 3-4 алкогольные единицы 6-7 раз/мес.

При осмотре — морбидное абдоминальное ожирение с индексом массы тела (ИМТ) — 46,28 кг/м². Окружность талии (ОТ) — 121 см. Кожные покровы обычной окраски и влажности. АД 190/120 мм рт.ст., одинаковое на обеих руках, частота сердечных сокра-

щений (ЧСС) — 87 в мин. Частота дыхательных движений в покое — 18 в мин. Отечность лица, стоп и нижней трети голени с обеих сторон. Со стороны верхних дыхательных путей, внутренних органов отклонений не обнаружено. Дневная сонливость по шкале Эпфорта — 14 баллов (более 9 баллов — патологическая сонливость).

Лабораторные данные. Общий анализ мочи — без патологии. В общем анализе крови эритроцитоз — $5,7 \times 10^{12}$ /л, повышение гематокрита до 52%. Биохимия крови: HbA_{1c} — 7,2%, глюкоза натощак — 7,3 ммоль/л, холестерин липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) — 4,3 ммоль/л, ХС липопротеинов высокой плотности — 0,8 ммоль/л, триглицериды — 2,3 ммоль/л, скорость клубочковой фильтрации — 98 мл/мин (СКД-ЕРІ), АСТ 36 Ед./л, АЛТ 33 Ед./л, мочевиная кислота — 442 мкмоль/л, остальные показатели — в пределах нормы. Коагулограмма — без особенностей. Тиреоидный профиль в норме. Общий тестостерон — 9 нмоль/л, при рекомендованных значениях — более 12,0 нмоль/л [6]. По шкале эректильной дисфункции (МИЭФ-5) — 10 баллов, что соответствует значительным нарушениям.

ЭКГ: Электрическая ось сердца отклонена влево. Ритм синусовый, правильный. ЧСС 92 в мин. Признаки гипертрофии миокарда левого желудочка (ЛЖ).

ЭхоКГ. Диаметр аорты 3,65 см, градиент давления на аортальном клапане 9 мм рт.ст., трансортальная скорость 1,5 м/с. Размер левого предсердия 4,9 см, Е 1,03 м/с, А 0,41 м/с. КДР ЛЖ 4,95 см, КСР ЛЖ 3,45 см. Фракция укорочения 30%, фракция выброса из апикального доступа 62%. Толщина МЖП 1,67 см, толщина задней стенки ЛЖ 1,55 см. Размер правого желудочка — 2,5 см. Митральный клапан: противофаза — есть, площадь отверстия 4,5 см². Транстрикуспидальная скорость 0,67 м/с, скорость трикуспидальной регургитации 2,4 м/с, систолическое давление в легочной артерии 28 мм рт.ст.

Заключение: Эхолокация затруднена. ЛЖ не расширен. Левое предсердие незначительно увеличено. Незначительная митральная регургитация 1-2 ст. Выраженная гипертрофия миокарда ЛЖ. Диастолическая дисфункция ЛЖ 2 типа (псевдонормального). Правый желудочек и правое предсердие не увеличены. Незначительная трикуспидальная регургитация 1 ст. Показатели сердечного выброса не изменены. Локальных зон нарушения сократимости миокарда не выявлено. Признаков легочной гипертензии на момент осмотра не выявлено.

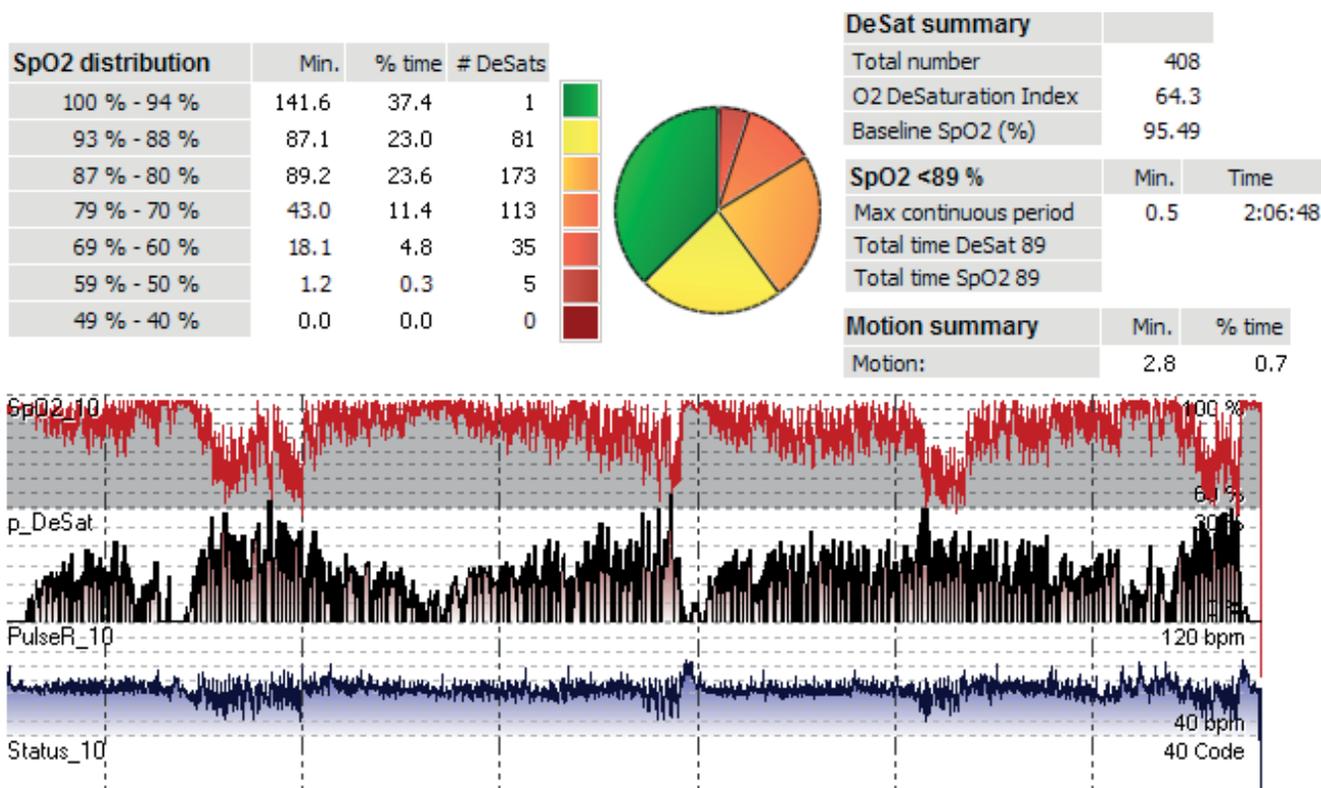


Рис. 1. Исходная компьютерная пульсоксиметрия.

Поскольку эпикардиальный жир является свидетельством висцерализации ожирения и достоверным инструментом прогнозирования сердечно-сосудистого риска и, в отличие от банальной оценки ИМТ, непосредственно ассоциирован с сердечно-сосудистым ремоделированием и развитием обусловленных ожирением сердечно-сосудистых заболеваний [7], представляло интерес определение его толщины. Она измерялась как эхонегативное пространство между свободной стенкой миокарда правого желудочка и висцеральным листком перикарда, перпендикулярно свободной стенке правого желудочка в В-режиме (парастернальная позиция, по длинной оси ЛЖ), в конце систолы по линии, максимально возможно перпендикулярной аортальному кольцу (месту отхождения восходящей аорты), которое использовали как анатомический ориентир. У наблюдаемого нами пациента толщина эпикардиальной жировой ткани составила 12 мм, что является значительным превышением рекомендуемых значений для лиц 45-55 лет (≥ 6 мм) [7].

По результатам ночной компьютерной пульсоксиметрии при нормальной базовой сатурации — 95,49%, индекс десатурации составил 64,3/час (при норме — менее 5/час) с минимальной сатурацией 56%, что соответствовало СОАС тяжелой степени тяжести (рис. 1). Результаты скринингового теста были подтверждены проведением кардиореспираторного мони-

торинга, фиксирующего характеристики дыхательного потока, что позволило достоверно установить пациенту диагноз СОАС с ИАГ 68/час.

Клинический диагноз: Синдром обструктивного апноэ сна тяжелой степени тяжести. Морбидное ожирение (ИМТ — $46,3 \text{ кг/м}^2$) алиментарно-конституционального генеза по абдоминальному типу, прогрессирующее течение. Синдром висцерального ожирения. Гипертоническая болезнь II стадии, рефрактерная АГ 3 степени, риск 4. ХСН 2 А. II ФК по NYHA.

Сахарный диабет 2 типа. Целевой гликированный гемоглобин — менее 6,5%, актуальный — 7,2%. Гиперхолестеринемия. Гипертриглицеридемия. Андропифит.

Пациенту были даны подробные рекомендации по соблюдению диетического режима, дозированной физической нагрузке. Принимаемая ранее гипотензивная терапия не корректировалась, поскольку пациенту была объяснена абсолютная необходимость проведения СИПАП-терапии, в том числе за счет положительного влияния на цифры АД, что планировалось документировать динамикой его значений. Уже после первой ночи на фоне СИПАП отмечалось значительное улучшение самочувствия, со слов пациента, он впервые выспался за последние десять лет, исчезла никтурия, дневная сонливость. Измеренные дважды на различных приборах цифры АД после утреннего пробуждения составили 130/80 мм рт.ст.

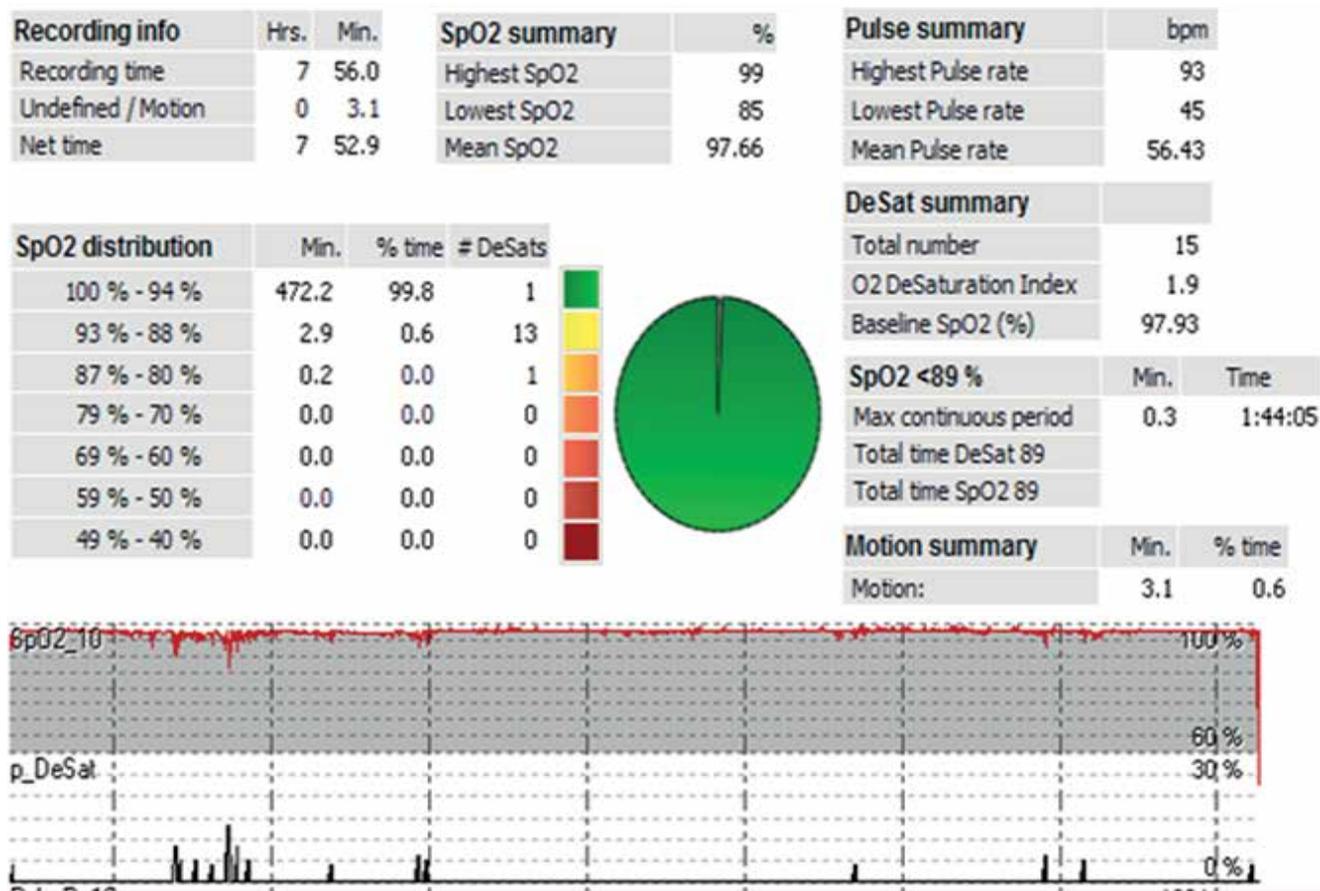


Рис. 2. Контрольная компьютерная пульсоксиметрия на 5 день СИПАП-терапии.

Таблица 2

Динамика метаболических показателей

Показатель	Дата			
	Апрель 2017	Июнь 2017	Август 2017	Январь 2018
Вес (кг)	145	138	130	124
ИМТ (кг/м ²)	46,3	44,1	41,5	39,6
ОТ (см)	121	117	103	99
АД на приеме (мм рт.ст.)	190/120	130/75	140/80	125/85
HbA _{1c} (%)	7,2	-	6,05	5,6
ХС ЛПНП (ммоль/л)	4,3	2,1	-	1,9
Триглицериды	2,3	1,5	-	1,3
Общий тестостерон (нмоль/л)	9,0	13,4	-	14,7

Учитывая высокий кардиоваскулярный риск пациента, оцененный по таблице SCORE — 8%, наличие реклассификаторов, также определяющих высокий риск — рефрактерная АГ, морбидное ожирение, была инициирована терапия розувастатином 10 мг.

При контрольной ночной пульсоксиметрии на пятый день СИПАП-терапии документирована полная нормализация сатурации, что исключает наличие значимых изменений функции внешнего дыхания

(рис. 2). В течение недели исчезли отеки на лице и ногах. На фоне улучшения общего самочувствия мужчина смог расширить свою физическую активность: стал ходить в бассейн дважды в неделю, совершать пешие прогулки по 5-6 километров ежедневно. Наряду с этим, возникла мотивация к коррекции характера питания.

При контрольном визите через 2 мес. проведения СИПАП, вкупе с соблюдением поведенческих рекомендаций и пролонгацией назначенной ранее гипо-

Общее число **81** Успешных: **70** Проанализировано **69** Валидность **100,0**

Коррекция по результатам тестовых измерений произведена

Дневные часы (07:00 – 23:00). Число измерений: 55

Среднее САД	129 мм рт.ст.	норма (100 ... 135)
Среднее ДАД	73 мм рт.ст.	норма (60 ... 85)
Индекс времени САД	11 %	норма (<15%)
Индекс времени ДАД	5 %	норма (<15%)
Вариаб. САД	11 мм рт.ст.	норма (<15)
Вариаб. ДАД	10 мм рт.ст.	норма (<14)

Ночные часы (23:01 – 06:59). Число измерений: 14

Среднее САД	114 мм рт.ст.	норма (85 ... 120)
Среднее ДАД	65 мм рт.ст.	норма (48 ... 70)
Индекс времени САД	0 %	норма (<15%)
Индекс времени ДАД	7 %	норма (<15%)
Вариаб. САД	8 мм рт.ст.	норма (<15)
Вариаб. ДАД	8 мм рт.ст.	норма (<12)

Среднее пульсовое АД: **54 мм рт.ст., высокая (>=53)**

Степень ночного снижения САД: **11%, диспер (10% ... 20%)**

Степень ночного снижения ДАД: **12%, диспер (10% ... 20%)**

Рис. 3. Результаты суточного мониторирования АД (1).

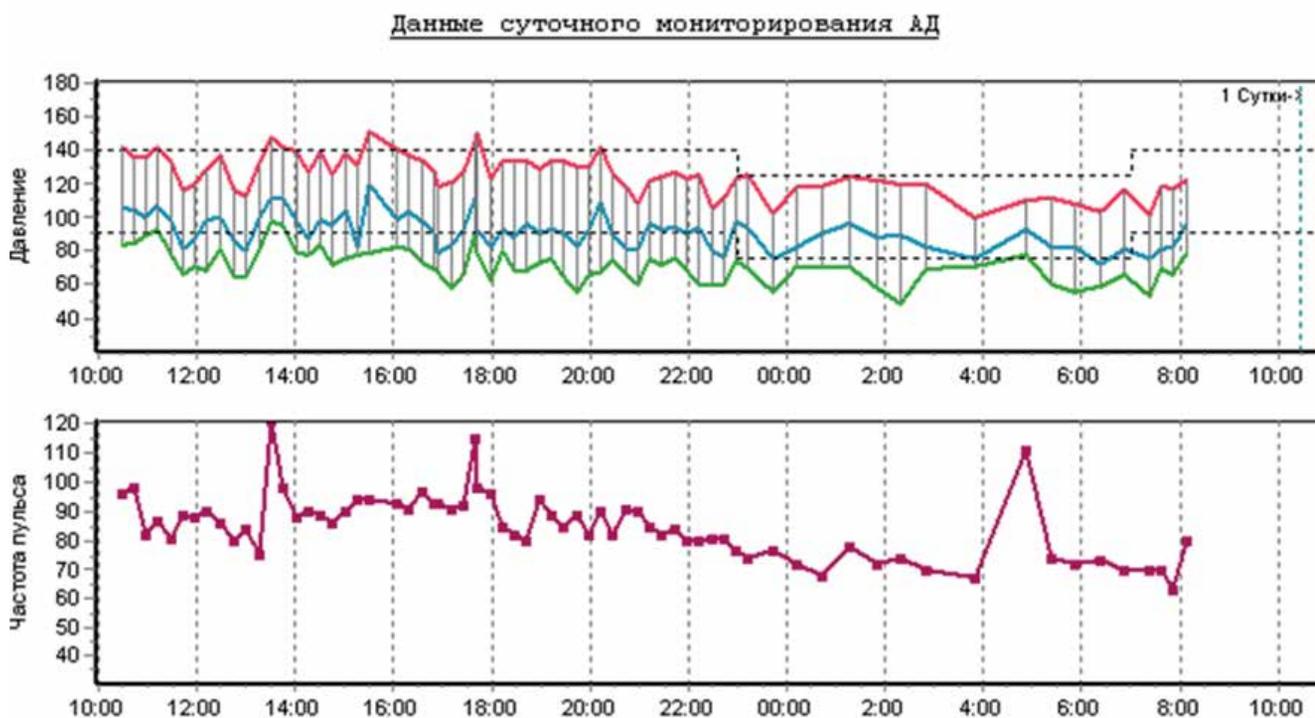


Рис. 4. Результаты суточного мониторирования АД (2).

тензивной и липидкорректирующей терапии, отмечалось снижение массы тела на 7 кг, уровня ХС ЛПНП до 2,1 ммоль/л, триглицеридов до 1,5 ммоль/л, сохранялась стойкая нормализация цифр АД на уровне 120-135/70-85 мм рт.ст., эуликемия, повышение тестостерона до 13,4 нмоль/л, улучшение эректильной функция с оценкой по шкале МИЭФ5 — 20 бал-

лов, что относится к легким нарушениям; как отмечал пациент “появился задор, вернулся вкус к жизни”.

Через 4 мес. вес снизился уже на 15 кг от исходного, отмечалось снижение HbA_{1c} до 6,05%, снижение гематокрита до 48%, сохранялись целевые уровни АД.

Через 8 мес. наблюдения масса тела уменьшилась на 21 кг от исходного (на 14,5%) с достижением

ИМТ — 39,6 кг/м² и ОТ — 99 см, HbA_{1c} снизился до 5,6%, концентрация общего тестостерона плазмы составила 14,7 нмоль/л (табл. 2). Для подтверждения достижения целевых показателей количественных и качественных характеристик АД было выполнено его *суточное мониторирование*: за период мониторинга регистрируются нормальные значения АД в течение сут. Индексы времени систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД) в дневные и ночные часы в норме. Показатели вариабельности САД и ДАД в течение сут. имеют нормальные значения. Степень ночного снижения САД и ДАД достаточная (диппер). Среднее суточное значение пульсового АД незначительно повышено. Величина утреннего подъема САД и ДАД в норме. Скорость утреннего подъема САД и ДАД повышена. Данные суточного мониторирования АД пациента представлены на рисунках 3 и 4.

Обсуждение

Данный клинический случай демонстрирует наличие тесных ассоциаций СОАС тяжелой степени тяжести с рефрактерным течением АГ, ожирением, уровнем гликемии и дефицитом тестостерона у мужчин. СИПАП-терапия послужила также своего рода отправной точкой позитивных изменений мотивации пациента, соблюдению им поведенческих рекомендаций, что, на фоне комплексного подхода, привело к разительной динамике цифр АД и массы тела.

В федеральных клинических рекомендациях по диагностике и лечению АГ 2013г указано, что на наличие СОАС должны быть обследованы пациенты с АГ и ожирением при резистентности к антигипертензивной терапии [8]. Однако в реальной клинической практике врач чаще вспоминает более редкие причины, такие как феохромоцитома, стеноз почечных артерий, гиперкортицизм, забывая о важной роли полноценного ночного сна у таких пациентов. По данным Бузунова РВ и др. (2013), распространенность СОАС в общей популяции у лиц старше 30-и лет достигает 5-7%, а среди тех, кому более 60-и — уже 20-30% [1], что несопоставимо выше распространенности феохромоцитомы — 0,1-0,6% [9].

Ожирение, безусловно, является самой распространенной причиной СОАС, но и СОАС вносит свой негативный вклад в обменные и эндокринные про-

цессы, стимулируя и поддерживая набор висцерального жира за счет снижения уровня соматотропного гормона, тестостерона, усугубления инсулинорезистентности, гипоксемии [1]. Взаимосвязи СОАС и андродифицита также давно обсуждаются в литературе [10, 11]. Возможности андрогензаместительной терапии у данного пациента, в том числе как средства, способствующего коррекции мотивационных нарушений, снижению массы тела, восстановлению эректильной функции были лимитированы, учитывая высокие значения гематокрита. Применение комплексного подхода, включающего СИПАП-терапию, уже через 2 мес. позволило нормализовать уровень тестостерона, что избавило пациента от необходимости получения андрогензаместительной терапии.

Особое, социальное звучание описанному клиническому случаю придает то, что мужчина является профессиональным водителем, а, значит, требует более пристального внимания к состоянию его здоровья не только со стороны врачей, но и инспекторов ГИБДД. У лиц с СОАС риск попасть в ДТП выше, чем у человека в алкогольном опьянении и в 4-6 раз выше, чем в целом в популяции. Во многих странах мира СОАС входит в перечень заболеваний, приводящих к ограничению выдачи водительских прав, а профессиональные водители в обязательном порядке проходят обследование для исключения нарушений дыхания во сне [1].

Заключение

СОАС — распространенная и пока недостаточно диагностируемая в российской медицине патология, ассоциированная с компонентами метаболического синдрома, в том числе висцеральным ожирением и рефрактерным течением АГ. Тяжелые формы СОАС подвергают пациента разносторонним рискам, приводя к сокращению общей продолжительности жизни и значимому ухудшению ее качества. Врачи-терапевты, кардиологи и эндокринологи должны сохранять настороженность в отношении этого заболевания, рекомендуя пациентам доступный методы скрининга — ночную пульсоксиметрию с последующим направлением к специалисту-сомнологу для подтверждения диагноза СОАС и назначения лечения, включая инициацию СИПАП-терапии, абсолютно показанную при тяжелых формах этого синдрома.

Литература

1. Buzunov RV, Legeyda IV, Tsareva EV. Snoring and obstructive sleep apnea syndrome in adults and children. A practical guide for doctors. Moscow, 2013. p. 124. (In Russ.) Бузунов Р.В., Легейда И.В., Царева Е.В. Храп и синдром обструктивного апноэ сна у взрослых и детей. Практическое руководство для врачей. Москва, 2013. 124 с. ISBN ВВН 0963/БН2-11082017/48.
2. Parati G, Lombardi C, Hedner J, Maria R, et al. Recommendations for the management of patients with obstructive sleep apnea and hypertension. *European Respiratory Journal* 2013; 41: 523-38. DOI: 10.1183/09031936.00226711.
3. Oleinikov VE, Sergatskaya NV. Carbohydrate metabolic and obstructive sleep apnea syndrome. *Therapeutic archive* 2012; 10: 115-18. (In Russ.) Олейников В.Е., Сергацкая И.В. Нарушения углеводного обмена и синдром обструктивного апноэ во сне. *Терапевтический архив* 2012; 10: 115-18.
4. Site of Russian Society of somnologists (ROS). (In Russ.) (Сайт общероссийской общественной организации Российское общество сомнологов (РОС)). <http://rossleep.ru/katalog-akkreditovannyih-tsentrov-2/> (31 March 2018).
5. Diagnosis and treatment of obstructive sleep apnea syndrome in adults. Recommendations of the Russian Society of somnologists (ROS). (In Russ.) Диагностика и лечение синдрома обструктивного апноэ сна у взрослых. Рекомендации Российского общества сомнологов (РОС). <http://rossleep.ru/metodicheskie-rekomendatsii/diagnostika-i-lechenie-sindroma-obstruktivnogo-apnoe-sna-u-vzroslyih/> (31 March 2018).

6. Dedov II, Melnichenko GA, Rozhivanov RV, Kurbatov DG. Federal clinical recommendations for the diagnosis and treatment of testosterone deficiency (hypogonadism) in men. Project. *Problems of endocrinology* 2015; 61 (5): 60-71. (In Russ.) Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Роживанов Р.В., Курбатов Д.Г. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению дефицита тестостерона (гипогонадизма) у мужчин. Проект. *Проблемы эндокринологии* 2015; 61 (5): 60-71. DOI: 10.14341/probl201561560-71.
7. Chumakova GA, Veselovskaya NG. Clinical significance of visceral obesity. Moscow. GEOTAR-Media, 2016. p. 160. (In Russ.) Чумакова Г.А., Веселовская Н.Г. Клиническое значение висцерального ожирения. М: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 160 с. ISBN 978-5-9704-3988-3
8. Chazova IE, Oschepkova EV, Zhernakova YV. Clinical recommendations for the diagnostics and treatment of arterial hypertension. *Cardiologic Herald* 2015; 1: 3-30. (In Russ.) Чазова И.Е., Ощепкова Е.В., Жернакова Ю.В. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. *Кардиологический вестник* 2015; 1: 3-30.
9. Henry MC, Shlomo M, Kenneth SP, Larsen PR. Diseases of the adrenal cortex and endocrine arterial hypertension. М.: "ELSEVIER"; 2010. p. 208. (In Russ.) Генри М.К., Кеннет С.П., Ларсен П.Р. Заболевания коры надпочечников и эндокринная артериальная гипертензия. М.: "Элсивер"; 2010. 208 с. ISBN 978-5-91713-026-2.
10. Madaeva IM, Kolesnikova LI, Berdina ON, et al. Erectile function examination during night sleep in men with obstructive sleep apnea syndrome: new possibilities of modern sleep medicine. *Urology* 2014; 3: 32-6. (In Russ.) Мадаева И.М., Колесникова Л.И., Бердина О.Н. и др. Исследование эректильной функции во время ночного сна у мужчин с синдромом обструктивного апноэ сна: новые возможности современной медицины сна. *Урология* 2014; 3: 32-6.
11. Tsygankova OV, Nikolayev KYu, Fedorova EL, Bondareva ZG. Exchange of sex hormones in the body of a man through the prism of cardio-vascular risk. *Atherosclerosis and dyslipidemia* 2014; 1 (14): 17-25. (In Russ.) Цыганкова О.В., Николаев К.Ю., Федорова Е.Л., Бондарева З.Г. Обмен половых гормонов в организме мужчины через призму кардиоваскулярного риска. *Атеросклероз и дислипидемии* 2014; 1 (14): 17-25.

МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПРИ ОЖИРЕНИИ

Гриценко О. В.¹, Чумакова Г. А.^{2,3}, Шевляков И. В.³, Трубина Е. В.³

Эпидемия ожирения вносит существенный вклад в распространенность сердечно-сосудистых заболеваний, включая сердечную недостаточность. Ожирение способствует развитию провоспалительного статуса, который приводит к изменению метаболизма свободных жирных кислот, липидов и глюкозы, влияя на функцию миокарда и прогрессирование сердечной недостаточности от диастолической до систолической. Кроме того, существуют данные о влиянии ожирения на центральную и периферическую гемодинамику. Понимание этих механизмов необходимо для разработки профилактических мероприятий хронической сердечной недостаточности и других сердечно-сосудистых событий при ожирении.

Российский кардиологический журнал 2018; 23 (5): 81–86

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-5-81-86>

Ключевые слова: ожирение, сердечная недостаточность.

¹КГБУЗ «Алтайский краевой кардиологический диспансер», Барнаул; ²ФГБОУ ВО Алтайский государственный медицинский университет Минздрава России, Барнаул; ³ГБНУ НИИ Комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово, Россия.

Гриценко О. В.* — к. м. н., врач кардиолог кардиологического отделения № 2, Чумакова Г. А. — д. м. н., профессор кафедры терапии и общей врачебной прак-

тики, в. н. с. отдела мультифокального атеросклероза, Шевляков И. В. — врач отделения рентгенологических методов диагностики и лечения, Трубина Е. В. — к. м. н., зав. отделением функциональной диагностики.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

qritzenko.olesia@mail.ru

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ВЖТ — висцеральная жировая ткань, ВМ — внеклеточный матрикс, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ИМТ — индекс массы тела, ИР — инсулинорезистентность, КМЦ — кардиомиоциты, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, ОЦК — объем циркулирующей крови, ПНС — парасимпатическая нервная система, ПП — правое предсердие, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, СВ — сердечный выброс, СД — сахарный диабет, СЖК — свободные жирные кислоты, СН — сердечную недостаточность, СНС — симпатическая нервная система, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТГ — триглицериды, УО — ударный объем, ФНО- α — фактор некроза опухоли- α , ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭР — эндоплазматический ретикулум.

Рукопись получена 20.03.2018

Рецензия получена 22.03.2018

Принята к публикации 29.03.2018

THE MECHANISMS OF HEART FAILURE DEVELOPMENT IN OBESITY

Gritsenko O. V.¹, Chumakova G. A.^{2,3}, Shevlyakov I. V.³, Trubina E. V.³

The epidemic of obesity impacts significantly the prevalence of cardiovascular diseases, including heart failure. Obesity facilitates proinflammatory status onset, that leads to changes in metabolism of free fatty acids, lipids, glucose, influencing myocardial function and heart failure progression from diastolic to systolic. Also, there is data confirming influence of obesity on central and peripheral hemodynamics. To understand these mechanisms is necessary for development of prevention activities against chronic heart failure and other cardiovascular events.

Russ J Cardiol 2018; 23 (5): 81–86

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-5-81-86>

Key words: obesity, heart failure.

¹Altayskiy Kray Cardiological Dispensary, Barnaul; ²Altayskiy State Medical University of the Ministry of Health, Barnaul; ³Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia.

Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в настоящее время занимает первые позиции в структуре общей смертности. Заболеваемость хронической сердечной недостаточностью (ХСН) среди болезней сердца в экономически высокоразвитых странах составляет 6–8% и растет стремительными темпами. Так, в США за последние 30 лет смертность от ХСН увеличилась в 4 раза. Более 50% больных умирают в течение 5 лет после появления первых симптомов ХСН [1]. По данным исследования ЭПОХА-ХСН, распространенность ХСН в РФ составляет 7% (7,9 млн человек). Несмотря на значительный прогресс в терапии ХСН за последние десятилетия, смертность от этого заболевания остается крайне высокой, достигая 60% у мужчин и 45% у женщин в течение 5 лет после установления первоначального диагноза. В связи с этим, разработка методов выявления и профилактики причин ХСН пред-

ставляет собой актуальную медико-социальную проблему [2].

Имеются доказательства, подтверждающие причинно-следственную связь между ожирением и риском развития ССЗ [3, 4]. Так, данные, полученные в ходе исследований Framingham и Nurses' Health Study, поддерживают взаимосвязь между увеличением индекса массы тела (ИМТ) и смертностью, которая начиналась с ИМТ >25 кг/м² в качестве маркера избыточного веса или ожирения [5]. В одном из исследований итальянскими учеными выявлена взаимосвязь между ИМТ, окружностью талии, риском развития ССЗ и смертностью от всех причин за 10-летний период [3]. Данные этого исследования также свидетельствуют о том, что связь между ИМТ и смертностью от ССЗ не зависит от других метаболических маркеров, таких как артериальное давление (АД), повышение уровня глюкозы, холестерина

и триглицеридов (ТГ) в сыворотке крови. В ряде работ была установлена связь ожирения и ХСН [6].

Гемодинамические основы патогенеза сердечной недостаточности при ожирении

У лиц с выраженным и продолжительным (обычно более 15 лет) ожирением развиваются гемодинамические сдвиги, приводящие к морфологическим и функциональным изменениям левого желудочка (ЛЖ). Выявлено, что у больных ожирением, даже при отсутствии у них сахарного диабета (СД), артериальной гипертензии (АГ) и каких-либо других заболеваний сердца, сердечный выброс (СВ) и ударный объем (УО) значительно увеличены и коррелируют с весом больных [7]. Считается, что нарастание СВ при ожирении физиологически связано с удовлетворением метаболических потребностей возросшей тканевой массы тела. При сохранении прежней частоты сердечных сокращений (ЧСС), повышение СВ происходит за счет увеличения УО сердца. По мере накопления жировой ткани ЧСС в покое растет, что связывают с сопутствующим увеличением активности симпатической нервной системы (СНС) и снижением активности парасимпатической нервной системы (ПНС). Увеличение ЧСС способствует дальнейшему нарастанию СВ. Повышение УО и СВ происходит в результате постепенного увеличения объема циркулирующей крови (ОЦК). Считается, что увеличение ОЦК при ожирении носит адаптивный характер и возникает в ответ на расширение объема сосудистого русла при увеличении массы тела. В ответ на рост ОЦК и СВ периферическое сопротивление снижается [8]. Таким образом, один из механизмов, ведущих к развитию ХСН при ожирении, связан с истощением компенсаторных механизмов миокарда, обусловленным увеличением ОЦК. Избыток жировой ткани с ее дополнительной сосудистой сетью усугубляет гемодинамическую нагрузку на ЛЖ. Структурные изменения ЛЖ ассоциированы с продолжительностью и степенью ожирения.

Было показано, что у больных с ожирением III степени, особенно при физических нагрузках, происходит увеличение ОЦК на 20%, конечно-диастолического давления ЛЖ на 50%. При проведении патологоанатомических исследований у всех умерших с ожирением III степени была увеличена масса сердца, толщина стенок ЛЖ [6]. А в ходе проведения эхокардиографических исследований у больных с ожирением III степени с нормальным уровнем АД было выявлено увеличение ЛЖ у 40% пациентов, увеличение толщины стенки ЛЖ у 56%, увеличение массы ЛЖ у 64%, увеличение левого предсердия (ЛП) у 50% и увеличение правого желудочка (ПЖ) у 33% обследованных пациентов [6].

При ожирении ОЦК растет значительно больше, чем объем кровообращения в нежирной массе тела,

пропорционально которому увеличиваются размеры сердца. Это вызывает более быстрое истощение физиологического резерва, пропорционально увеличению ЛЖ. Повышение ОЦК при ожирении сопровождается нарастанием ригидности миокарда ЛЖ, ростом давления наполнения ЛЖ и результирующим нарастанием УО. С нарастанием ожирения могут изменяться другие показатели внутрисердечной гемодинамики: нарастают конечно-диастолическое давление в ПЖ, среднее давление в легочной артерии, давление заклинивания в легочных капиллярах и, наконец, конечно-диастолическое давление в ЛЖ. Эти изменения вызывают расширение полостей сердца ЛП, правого предсердия (ПП) и ПЖ [8]. Расширение полости ЛЖ приводит к увеличению напряжения его стенок. Первоначально развивается концентрическое ремоделирование ЛЖ с последующим развитием концентрической гипертрофии и, в конечном счете, эксцентрической гипертрофии [9]. Если утолщение стенки неадекватно мало, по сравнению с нарастанием дилатации полости ЛЖ, то напряжение стенки ЛЖ длительное время остается повышенным. Это ведет к развитию систолической дисфункции и появлению признаков сердечной недостаточности (СН) (рис. 1) [10].

Таким образом, один из механизмов, ведущих к развитию сердечно-сосудистых осложнений при ожирении, связан с истощением компенсаторных механизмов миокарда в ответ на увеличение ОЦК. Избыток жировой ткани с ее мощной сосудистой сетью усугубляет гемодинамическую нагрузку на ЛЖ. Чем больше ожирение, тем больше гемодинамическая нагрузка и тем больше разрыв между потенциальными физиологическими возможностями миокарда и потребностями неконтролируемо увеличивающейся сосудистой сети жировой ткани организма [11]. То есть гемодинамические механизмы развития ХСН при общем ожирении взаимосвязаны в большей степени с растущим ИМТ.

Нейрогуморальные механизмы развития СН при ожирении

Ожирение ассоциировано с многочисленными метаболическими нарушениями: развитием резистентности к инсулину, повышением АД, дислипидемией, окислительным стрессом, системным воспалением, активацией СНС, которые влияют на морфологию, структуру сердца и в конечном итоге на его функцию [8]. Нейрогуморальные факторы, обеспечивающие эти метаболические нарушения, вырабатывает вся белая жировая ткань, как подкожная, так и висцеральная. При этом доказано, что именно висцеральная жировая ткань (ВЖТ) эктопических жировых депо, вследствие особенностей иннервации, кровоснабжения и многообразного активного рецепторного аппарата обеспечивает максимальное посту-

пление специфических нейрогормонов в кровотоке [12-14].

В результате метаболического сдвига может развиваться липотоксическое поражение миокарда, при котором происходит значительное потребление и окисление СЖК и снижение окисления глюкозы с избыточным накоплением, так называемых, токсичных липидов — ацил-коэнзима А, диацил-глицерола и церамида, которые приводят к изменению инсулинового внутриклеточного сигнального каскада, стрессу эндоплазматического ретикулума (ЭР), активации протеинкиназы С, модуляции PPARs, высвобождению цитохрома С из митохондрий и как следствие к запуску процессов апоптоза [2]. Уровень СЖК коррелирует с липотоксическим поражением различных органов и тканей (печень, β-клетки поджелудочной железы, сердце). Показана взаимосвязь ожирения со структурными и функциональными изменениями сердца, включая ГЛЖ, сократительную дисфункцию, апоптоз, фиброз кардиомиоцитов (КМЦ). Кроме того, при ожирении наблюдается гипертриглицеридемия. Уровень ТГ положительно коррелирует с ИМТ и массой ЛЖ и отрицательно с его систолической функцией. За последние годы проведен ряд исследований, доказывающих возможность и механизмы липотоксического поражения миокарда при ожирении, при котором изменяется как структура миокарда, так и его функциональное состояние [15, 16].

Ожирение характеризуется состоянием хронического воспаления, повышенной экспрессией и высвобождением провоспалительных нейрогормональных факторов [7]. Адипокины, включая лептин, адипонектин, и провоспалительные цитокины, включая фактор некроза опухоли-α (ФНО-α), интерлейкин-1β, интерлейкин-6, а также такие факторы, как моноцитарный хемотактический белок-1, ингибирующий фактор миграции макрофагов, сосудистый эндотелиальный фактор роста, ингибитор активатора плазминогена-1 и гаптоглобин, связаны с воспалением и воспалительной реакцией [7]. Предыдущие исследования показали, что интерлейкин-6, интерлейкин-2, С-реактивный пептид и ФНО-α взаимосвязаны с СН и субклинической дисфункцией ЛЖ [7].

Провоспалительные цитокины, продуцируемые жировой тканью, способствуют формированию как местного, так и системного провоспалительного статуса. Гиперактивность данных нейрогормональных факторов участвует в формировании фиброза и неблагоприятных вариантов ремоделирования сердца [17]. Стойкое воспаление способствует развитию инсулинорезистентности (ИР) [18].

Ожирение характеризуется развитием ИР, которая ассоциируется с развитием СН, независимо от других факторов риска [19]. ИР приводит к изменению метаболизма в кардиомиоцитах миокарда — снижается

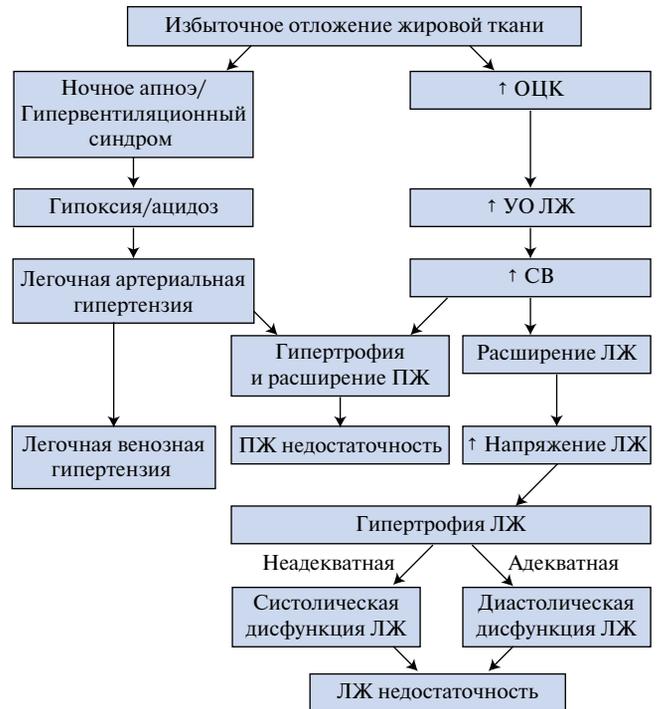


Рис. 1. Отражение центральной гемодинамики, аномалии сердечных структур, и изменения в функции ЛЖ, которые могут произойти у пациентов с тяжелым ожирением, что располагает к СН.

Сокращения: ОЦК — объем циркулирующей крови, УО — ударный объем, СВ — сердечный выброс, ЛЖ — левый желудочек, ПЖ — правый желудочек.

утилизация глюкозы и увеличивается окисление СЖК, что приводит к увеличению потребления кислорода миокарда за счет окислительного фосфорилирования, увеличения производства церамида и образования активных форм кислорода [20-23], что в итоге приводит к ухудшению сердечной сократимости, вызывая изменения в саркоплазматических ретикулярных кальциевых депо и способствуя митохондриальной дисфункции [20]. Метаболическая адаптация при ИР в миокарде опосредуется изменениями в экспрессии генов миоцитов, и если в начале она компенсаторная, то в дальнейшем приводит к ухудшению инсулинового сигнализирования и метаболической гибкости [20, 23]. Это в конечном счете приводит к нарушению функции сердца и повышает восприимчивость к перегрузке давлением [22]. Гиперинсулинемия в условиях ИР также увеличивает образование печенью ангиотензиногена, предшественника ангиотензина II. Ангиотензин II является фактором роста КМЦ и приводит к клеточной пролиферации, гипертрофии, апоптозу, фиброзу и дисфункции миокарда. Ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) активируется на ранних стадиях СН, вызывая перегрузку объемом и приводя к дальнейшему повреждению миокарда. ИР и стимуляция РААС активируют СНС. Это вызывает прогрессирующую потерю миоцитов сердца, дальней-

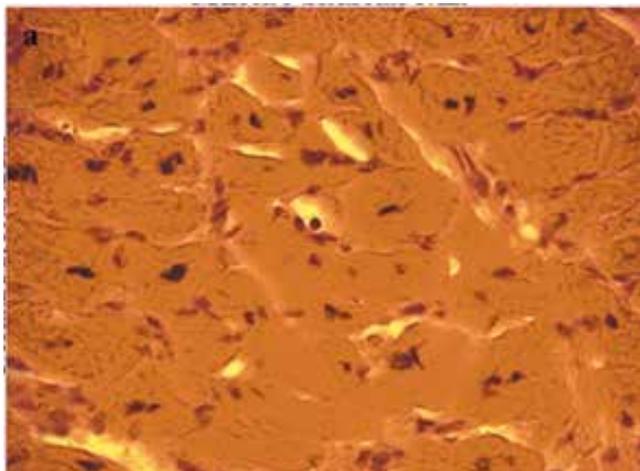


Рис. 2. Электронная микроскопия нормального миокарда [31].

шую дисфункцию миокарда, нарушение сигнальной трансдукции β -адренорецепторов и понижение регуляции саркоплазматической ретикулярной кальциевой АТФазы, сердечного инотропного белка [7].

Адипокины ВЖТ играют регуляторную роль в функции миокарда за счет их вовлечения в метаболизм миокарда, процессы гипертрофии миоцитов, гибель клеток, изменение структуры и состава внеклеточного матрикса (ВМ). Прямая регуляция компонентов ремоделирования миокарда (матриксных металлопротеинов, тканевого ингибитора металлопротеиназы и коллагенов) адипокинами была продемонстрирована в исследованиях *in vitro* и *in vivo* [7, 24].

Уровень адипонектина снижен у тучных людей, в то время как уровень лептина положительно коррелирует с ИМТ и ожирением [25]. Эффекты адипонектина опосредуются через их потенцирование действий инсулина, повышения образования NO, стимулирование синтеза простагландинов через ЦОГ-2, и активацию аденозинмонофосфата, который также активирует протеинкиназу и подавляет α -адренорецептор-стимулированную гипертрофию КМЦ [26]. Адипонектин регулирует тканевой уровень церамидов путем активации церамидазы, которая гидролизует церамид [27]. Снижение уровня адипонектина, обладающего кардиопротективными, противовоспалительными, антиапоптозными и антиоксидантными свойствами, что может приводить к развитию липотоксичности и повреждению миокарда [28].

Все больше экспериментальных и клинических исследований указывают на возможное участие лептина в ремоделировании миокарда [29]. Лептин стимулирует сердечную гипертрофию напрямую через сложные механизмы сигнализирования клеток и косвенно через свое влияние на артериальное давление и СНС [26]. Лептин также оказывает отрицательное инотропное воздействие на кардиомиоциты через эндогенную продукцию NO. Эффекты лептина опо-

средуются связыванием лептина с его рецепторами и последующей активацией различных киназ в кардиомиоцитах [7].

Изменения в структуре миокарда, связанные с ожирением

Миокард состоит из трех связанных между собой компонентов: КМЦ (75%), микроциркуляторного русла и ВМ (25%). КМЦ образуют напряжение при сокращении, ВМ обеспечивает устойчивость к нагрузкам, связывает КМЦ с микрососудами и покрывает клетки вязкоэластическим веществом — фибриллярным коллагеном, составляющим 2-4% от площади ВМ, который образует периваскулярный и интерстициальный каркас [30]. ВМ представляет собой сложную систему, включающую коллагеновую сеть, связывающую воедино фибробласты, КМЦ, сосуды и нервные волокна. Коллагеновые волокна миокарда состоят из коллагена I, III, V и VI типов. Приблизительно 85% коллагенового белка ВМ представлено коллагеном I типа и только 11% III типом коллагена. Фибробласты являются основным типом клеток в сердце, ответственных за поддержание внеклеточного гомеостаза ВМ, однако при определенных воздействиях они способствуют развитию фиброза. Эти патологические изменения, включающие дилатацию камер сердца, гипертрофию и апоптоз КМЦ в конечном итоге приводят к прогрессированию СН [31] (рис. 2).

Избыточное развитие фиброза в миокарде больных с ХСН происходит вследствие потери физиологической реципрокной реакции между факторами, влияющими на образование фибриллярного компонента (ангиотензин II, эндотелин I, катехоламины, альдостерон, трансформирующий фактор роста TGF — β 1, инсулиноподобный фактор роста) и ингибирующими факторами (простагландины, оксид азота, натрийуретические пептиды). Фиброз характеризуется увеличением количества ВМ и изменением его свойств, а также ангиогенезом. Это является общим ответом тканей на действие гипергликемии, дислипидемии и гипертензии. В нормальной и пораженной ткани миокарда встречается как I, так и III тип коллагена. По результатам миокардиальной биопсии, проведенной у пациентов с ожирением, было выявлено значительное повышение уровня коллагена III типа по сравнению с пациентами без ожирения и СД, тогда как уровень коллагена I типа существенно не отличался в данных группах [32].

Прогрессирование дисфункции сердца сопровождается изменениями геометрии и архитектуры миокарда, увеличением содержания коллагена и фиброзной ткани во ВМ, которые могут определяться как ремоделирование. Установлено, что коллаген вначале накапливается в адвентиции интрамиокардиальных коронарных артерий и артериол (периваскулярный

фиброз), а затем распространяется между КМЦ (интерстициальный фиброз) [33] (рис. 3).

При ожирении и СД развивается интерстициальный и периваскулярный фиброз. Было выявлено значительное накопление коллагена вокруг интрамуральных сосудов и между миофибриллами в сердце при биопсии у пациентов с СД [34].

Диффузный интерстициальный фиброз является характерной чертой широкого спектра кардиомиопатий. Фиброз миокарда приводит к нарушениям диастолической и систолической функции и связан с развитием неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [35]. Ранние стадии дисфункции миокарда тесно связаны с формированием диастолических нарушений вследствие повышения жесткости миокарда, что отражается в появлении механических диссинергий стенок желудочков при сохранении величины глобальной фракции выброса ЛЖ. Клинические признаки ХСН, возникающие у пациентов с изолированными диастолическими нарушениями, свидетельствуют о формировании диастолической ХСН. В дальнейшем прогрессирование дисфункции миокарда неразрывно связано с ухудшением механических качеств стенок желудочков, влекущих за собой сферическую трансформацию полостей сердца, редукцию величины глобальной фракции выброса ЛЖ и дисрегуляцию межвентрикулярного взаимодействия. Принято считать, что на этапе возникновения контрактильной дисфункции миокарда доминирование диастолических нарушений исчезает, а прогрессирующее снижение фракции выброса ЛЖ является индикатором тяжести ХСН [36].

Патофизиологические механизмы, приводящие к формированию фиброза, различны, некоторые приводят к формированию фиброза быстро, как при инфаркте миокарда, другие имеют прогрессивное течение и являются потенциально обратимыми, как, например, при гипертонической болезни и ожирении

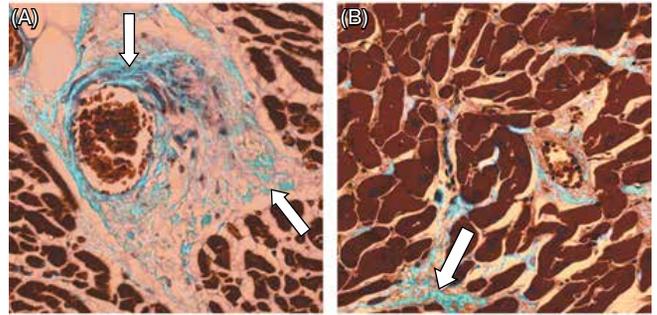


Рис. 3. Фиброз миокарда [33].

[35]. Фиброз миокарда, как показано в исследованиях на животных, приводит к ухудшению систолы желудочков, аномальному ремоделированию сердца и такого рода изменения в настоящее время рассматриваются в качестве основной причины повышенной жесткости миокарда желудочков. В последних клинических исследованиях было показано, что фиброз может быть независимым прогностическим фактором неблагоприятных сердечных событий [37].

Таким образом, ожирение является важным независимым этиологическим фактором развития ХСН с очень сложными и многообразными патогенезом. Ожирение может привести к СН, вызывая изменения в сердечной гемодинамике, структуре и функции сердца. Кроме того, при ожирении развиваются метаболические изменения, включая ИР, нарушение секреции адипокинов и воспалительных маркеров, что способствует липотоксическому поражению миокарда. Липотоксическое поражение КМЦ также приводит к структурным и функциональным нарушениям сердца, что приводит к развитию и прогрессированию СН. Раннее выявление таких нарушений может иметь важное значение в формировании терапевтической стратегии и мониторинга эффективности лечения.

Литература

- Lakomkin VS, Skvortsov AA, Goryunov TV, et al. Galectin-3 — a new marker of diagnosis and prognosis of chronic heart failure. *Cardiology* 2012; 3 (52): 45-52. (In Russ.) Лакомкин С.В., Скворцов А.А., Горюнова Т.В. и др. Галектин-3 — новый маркер диагностики и прогноза хронической сердечной недостаточности. *Кардиология* 2012; 3, 52: 45-52.
- Gamgan KA, Drapkina OM, Maksimov ML. Galectin-3: clinical and prognostic value of determination in patients with chronic heart failure. *Rus Heart Failure J* 2014; 82 (1): 51-5. (In Russ.) Гямджян К.А., Драпкина О.М., Максимов М.Л. Галектин-3: клиническая и прогностическая ценность определения у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2014; 82 (1): 51-5.
- Bombelli M, Facchetti R, Fodri D, et al. Impact of body mass index and waist circumference on the cardiovascular risk and all-cause death in a general population: data from the PAMELA study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2012; 2013; 23 (7): 650-6. DOI: 10.1016/j.numecd.2012.01.004.
- Druzhilov MA, Druzhilova OYu, Kuznetsova TYu, et al. Obesity as cardiovascular risk factor: accent on quality and functional activity of adipose tissue. *Russ J Cardiol* 2015; 4: 111-7. (In Russ.) Дружилов М.А., Дружилова О.Ю., Кузнецова Т.Ю. и др. Ожирение как фактор сердечно-сосудистого риска: акцент на качество и функциональную активность жировой ткани. *Российский кардиологический журнал* 2015; 4: 111-7. DOI: 10.15829/1560-4071-2015-4-111-117.
- Jindal A, Whaley-Connell A, Sowers JR. Obesity and heart failure as a mediator of the cerebrorenal interaction. *Contrib Nephrol* 2013; 179: 15-23. DOI: 10.1159/000346718.
- Ebong IA, Goff DC, Rodrigues CJ, et al. Mechanisms of Heart Failure in Obesity. *Obes Res Clin Pract*. 2014; 8 (6): 540-8. DOI: 10.1016/j.orcp.2013.12.005.
- Lavie CJ, Milani RV, Ventura HO. Obesity and cardiovascular disease: risk factor, paradox, and impact of weight loss. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 1925-32. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.12.068.
- Ashrafian H, leRoux CW, Darzi A, et al. Effects of Bariatric Surgery on Cardiovascular Function. *Circulation*. 2008; 118 (20): 2091-102. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.721027.
- Kim M, Oh JK, Sakata S, et al. Role of resistin in cardiac contractility and hypertrophy. *J Mol Cell Cardiol* 2008; 45 (2): 270-80.
- Dedov II, Alexandrov AA, Kukharencov SS. Heart and obesity. *Obesity and metabolism* 2006; 1: 14-20. (In Russ.) Дедов ИИ, Александров АА, Кухаренко СС. Сердце и ожирение. *Ожирение и метаболизм* 2006; 1: 14-20.
- Voulgari C, Tentolouris N, Dilaveris P, et al. Increased Heart Failure Risk in Normal-Weight People With Metabolic Syndrome Compared With Metabolically Healthy Obese Individuals. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58 (13): 1343-50. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.04.047.
- Chumakova GA, Veselovskaya NG. Clinical significance of visceral obesity. Moscow. GEOTAR-Media. 2016. 160. (In Russ.) Чумакова Г. А., Веселовская Н. Г. Клиническое значение висцерального ожирения. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 160 с.
- Druzhilov MA, Beteleva YE, Druzhilova OY, et al. The role of epicardial obesity in the development of structural and functional remodeling of the heart. *Russ J Cardiol* 2017;

- 4: 35-9. (In Russ.) Дружилов М.А., Бетелева Ю.Е., Дружилова О.Ю. и др. Роль эпикардального ожирения в развитии структурно-функционального ремоделирования сердца. Российский кардиологический журнал 2017; 4: 35-9. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-4-35-39.
14. Astashkin EI, Glaser MG. Lipotoxic effects in the heart, observed in obesity. *Arterial hypertension* 2009; 15 (3): 335-41. (In Russ.) Асташкин ЕИ, Глезер МГ. Липотоксические эффекты в сердце, наблюдаемые при ожирении. *Артериальная гипертензия* 2009; 15 (3): 335-41.
 15. Ritchie RH. Evidence for a causal role of oxidative stress in the myocardial complications of insulin resistance. *Heart Lung Circ* 2009; 18 (1): 11-8.
 16. Nishida K, Otsu K. Inflammation and metabolic cardiomyopathy. *Cardiovasc Res* 2017; 113 (4): 389-98. DOI: 10.1093/cvr/cvx012.
 17. Oikonomou E, Tousoulis D, Siasos G, et al. The role of inflammation in heart failure: new therapeutic approaches. *Hellenic J. Cardiol* 2011; 52 (1): 30-40.
 18. Baguet J-P, Barone-Rochette G, Tamisier R, et al. Mechanisms of cardiac dysfunction in obstructive sleep apnea. *Nat Rev Cardiol*. 2012; 9 (12): 679-88. DOI: 10.1038/nrcardio.2012.141.
 19. Turer AT, Hill JA, Elmquist JK, et al. Adipose Tissue Biology and Cardiomyopathy. *Translational Implications. Circ Res* 2012; 111 (12): 1565-77. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.111.262493.
 20. Horwich TB, Fonarow GC. Glucose, Obesity, Metabolic Syndrome, and Diabetes relevance to Incidence of Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55 (4): 283-93. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.07.029.
 21. Voulgari C, Tentolouris N, Dilaveris P, et al. Increased Heart Failure Risk in Normal-Weight People With Metabolic Syndrome Compared With Metabolically Healthy Obese Individuals. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58 (13): 1343-50. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.04.047.
 22. Drosatos K, Schulze PC. Cardiac Lipotoxicity: Molecular Pathways and Therapeutic Implications. *Curr Heart Fail Rep* 2013; 10 (2): 109-21.
 23. Veselovskaya NG, Chumakova GA, Kozarenko AA, et al. Adipokines as the corrected risk factor of cardiovascular diseases. *Russian journal of cardiology* 2010; 6: 88-93. (In Russ.) Веселовская Н. Г., Чумакова Г. А., Козаренко А. А. и др. Адипокины как корректируемые факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний. *Российский кардиологический журнал* 2010; 6: 88-93.
 24. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, et al. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. 1999. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2012; 425 (3): 560-4.
 25. Smith CCT, Yellon DM. Adipocytokines, cardiovascular pathophysiology and myocardial protection. *Pharmacol Ther* 2011; 129 (2): 206-19. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2010.09.003.
 26. Symons JD, Abel ED. Lipotoxicity contributes to endothelial dysfunction: A focus on the contribution from ceramide. *Rev Endocr Metab Disord*. 2013; 14 (1): 59-68.
 27. Nanayakkara G, Kariharan T, Wang L, et al. The cardio-protective signaling and mechanisms of adiponectin. *Am J Cardiovasc Dis* 2012; 2 (4): 253-66.
 28. Mikityuk MR, Khizhnyak OO. The Role of leptin in the formation of left ventricular hypertrophy in patients with acromegaly. *Scientific Bulletin Series Medicine. Pharmacy* 2014; 18 (189): 111-8. (In Russ.) Микитюк МР, Хижняк ОО. Роль лептина в формировании гипертрофии левого желудочка у больных акромегалией. *Научные ведомости Серия Медицина. Фармация* 2014; 18 (189): 111-8.
 29. Travers JG, Kamal FA, Robbins J, et al. Cardiac Fibrosis: The Fibroblast Awakens. *Circ Res* 2016; 118 (6): 1021-40. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306565.
 30. Wang J, Bo Xiang, Hung-Yu Lin, et al. Pathological Mechanism for Delayed Hyperenhancement of Chronic Scarred Myocardium in Contrast Agent Enhanced Magnetic Resonance Imaging. *PLoS One* 2014; 9(5): e96463. DOI: 10.1371/journal.pone.0096463
 31. Ban CR, Twigg SM. Fibrosis in diabetes complications: Pathogenic mechanisms and circulating and urinary markers. *Vasc Health Risk Manag* 2008; 4 (3): 575-96.
 32. Mewton N, Ying LC, Pierre C, et al. Assessment of Myocardial Fibrosis with Cardiac Magnetic Resonance. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57 (8): 891-903.
 33. Boudina S, Abel ED. Diabetic cardiomyopathy, causes and effects. *Rev Endocr Metab Disord*. 2010; 11: 31-9.
 34. Berezin AE. Systolic and diastolic heart failure: two sides of the same process? Review. *Ukrainian medical journal actual issues of clinical practice* 2014; 3 (101): 91-6. (In Russ.) Березин АЕ. Систолическая и диастолическая сердечная недостаточность: две стороны одного процесса? Обзор литературы. *Украинский медицинский журнал актуальные вопросы клинической практики* 2014; 3 (101): 91-6.
 35. Kwon DH, Halley CM, Popovic ZB, et al. Gender differences in survival in patients with severe left ventricular dysfunction despite similar extent of myocardial scar measured on cardiac magnetic resonance. *Eur J Heart Fail* 2009; 11: 937-44.

РОЛЬ ПУЛЬС-УРЕЖАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ В ДОПОЛНИТЕЛЬНОМ УЛУЧШЕНИИ КЛИНИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ МИОКАРДА У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА СО СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ

Аронов Д. М., Бубнова М. Г.

Обзор посвящён роли ивабрадина в процедуре чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) и коронарного шунтирования (КШ) у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) со стабильной стенокардией. Приводятся данные о том, что реваскуляризация миокарда с помощью ЧКВ в сочетании с современной медикаментозной терапией не оказывает достаточного клинического эффекта. Авторы обосновывают возможность дополнения клинического эффекта ЧКВ или КШ у этих больных назначением им ивабрадина на фоне достаточных (до максимальных) доз бета-адреноблокаторов (БАБ). Ингибирование I_f -каналов кардиомиоцитов с помощью ивабрадина оказывает положительное влияние на основные клинические конечные точки. Сообщается о роли различных плеотропных эффектов ивабрадина, усиливающих эффективность препарата.

Российский кардиологический журнал 2018; 23 (5): 87–96

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-5-87-96>

Ключевые слова: коронарное шунтирование, чрескожное коронарное вмешательство, реваскуляризация миокарда, стабильная стенокардия, функциональный класс стенокардии, качество жизни.

ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины Минздрава России, Москва, Россия.

Аронов Д. М.* — д.м.н., профессор, руководитель лаборатории кардиореабилитации, заслуженный деятель науки РФ, Бубнова М. Г. — д.м.н., профессор, руководитель отдела реабилитации и вторичной профилактики сочетанной патологии с лабораторией профилактики атеросклероза и тромбоза.

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

АД — артериальное давление, БАБ — бета-адреноблокаторы, ДАП — диаметр плечевой артерии, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, КШ — коронарное шунтирование, ЛЖ — левый желудочек, НТГ — нитроглицерин, НУП — натрий-уретический пептид, ОР — относительный риск, СД — сахарный диабет, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ЧСС — частота сердечных сокращений.

Рукопись получена 18.04.2018

Рецензия получена 20.04.2018

Принята к публикации 27.04.2018

THE ROLE OF PULSE REDUCTION THERAPY IN ADDITIONAL IMPROVEMENT OF CLINICAL EFFECTS OF MYOCARDIAL REVASCULARIZATION IN CORONARY HEART DISEASE STABLE ANGINA PATIENTS

Aronov D. M., Bubnova M. G.

The review is focused on the role of ivabradine in percutaneous coronary intervention (PCI) and coronary bypass grafting (CBG) in coronary heart disease patients (CHD) with stable angina. The data provided, on insufficient clinical effect of PCI revascularization with modern medication therapy. Authors argue for improvement of the clinical effect of PCI and CBG by addition of ivabradine together with sufficient (up to maximal) dosages of beta-adrenoblockers (BAB). Inhibition of I_f -channels of cardiomyocytes with ivabradine makes positive influence on the main clinical endpoints. The role of multiple effect of ivabradine is highlighted, that increase efficacy of the drug.

Russ J Cardiol 2018; 23 (5): 87–96

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-5-87-96>

Key words: coronary bypass, percutaneous coronary intervention, myocardial revascularization, stable angina, angina functional class, life quality.

National Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Health, Moscow, Russia.

В последние два десятилетия выяснились некоторые сложности в применении методов реваскуляризации у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) со стабильной стенокардией [1]. Чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ) не приводят к снижению числа серьёзных клинических событий — смерти, инфаркта миокарда (ИМ), инсульта, повторных госпитализаций и даже не улучшают качество жизни. Особенно ярко это было обнаружено по результатам шумевшего исследования COURAGE, когда выяснилось, что у двух совершенно идентичных когорт больных со стенозом коронарной артерии более 70% со стабильной стенокардией не было выявлено снижения указанных крайне нежелательных

событий при сравнении группы больных, подвергшихся ЧКВ, и аналогичных больных, получавших только медикаментозную терапию в соответствии с современными клиническими рекомендациями [2, 3]. Следует добавить, что при совершенно одинаковом лечении двух групп больных в исследовании COURAGE не присутствовал препарат ивабрадин потому, что к началу исследования этот препарат только начинал свой путь к широкому применению, благодаря своим особым свойствам.

Ивабрадин относится к уникальной по своим фармакологическим и фармакокинетическим свойствам группе лекарственных средств. Он является ингибитором ионных токов в так называемых I_f -ка-

налах синусового узла. Благодаря своему исключительному свойству подавлять токи f-каналов в зависимости от дозировки он может снижать частоту сердечных сокращений (ЧСС) в широком диапазоне — от 3-5 уд./мин у больных с ЧСС ниже 65 уд./мин до 30 уд./мин у больных с тахикардией более 80 уд./мин. Его максимальная доза 15 мг/сут. (7,5 мг 2 раза/день). Эффективная терапевтическая доза при тахикардии >80 уд./мин — 10 мг (2 таблетки по 5 мг/день) или 15 мг (2 таблетки по 7,5 мг/день).

История открытия I_f-каналов коротка. В 1979 г они были впервые обнаружены Varbuti AI, et al. [4]. Эти каналы смешанного типа. Они обеспечивают одновременное проведение ионов натрия и калия. Ионный ток I_f определяет развитие спонтанной диастолической деполяризации, частоту потенциалов действия. Ивабрадин специфически связывается с I_f-каналами синусового узла и избирательно подавляет I_f-ток, стимулируя брадикардию [5, 6].

Подавление ионных токов I_f-каналов способствует ивабрадину удлинять потенциал действия синусового узла и вследствие этих реакций создаются условия для более длительного диастолического расслабления миокарда. Это обеспечивает более продолжительный срок перфузии миокарда и, следовательно, большее усвоение кислорода миокардом. При пробе с физической нагрузкой, благодаря этому индуцированному механизму действия ивабрадина, происходит удлинение времени до появления ишемии миокарда даже на фоне применения бета-адреноблокаторов (БАБ) [7].

Различными исследованиями установлено, что ивабрадин обладает высокой антиишемической активностью, сопоставимой с эффектами БАБ и антагонистов кальция. I_f-каналы поддаются контролю со стороны симпатической и парасимпатической нервной системы. Но ивабрадин реагирует на пульс-урежающие стимулы. Поэтому он в начале своего использования воспринимался как запасной препарат при неудачном применении БАБ или их непереносимости.

Перейдём к основной теме статьи — почему при реваскуляризации миокарда терапевтический эффект ЧКВ оказывался недостаточным, и стенокардия, хотя и в меньшей степени, сохранялась?

Исследованиями [8, 9] установлен клинический факт: ивабрадин, вне зависимости от выполнения больному со стабильной стенокардией ЧКВ оказывает весьма важный положительный клинический эффект — он не только значительно уменьшает частоту стенокардии и приём нитропрепаратов быстрого действия, но и значительно улучшает функциональный класс (ФК) стенокардии и качество жизни пациентов, что при отсутствии ивабрадина не обнаруживалось у больных. Типичной больной с выраженной стенокардией и доказанным 70% стенозом

одной или более коронарных артерий получает от применения комплексного медикаментозного лечения в сочетании с ивабрадином больший клинический эффект, чем от ЧКВ в сочетании с БАБ или другими пульс-урежающими препаратами. Можно сказать, что ивабрадин открывает путь к сохранению жизни и к её хорошему качеству. Этот факт подсказывает необходимость добавления ивабрадина у больных стабильной стенокардией, нуждающихся в реваскуляризации миокарда.

Ивабрадин у больных ИБС со стабильной стенокардией, перенесших процедуру ЧКВ

Было проведено сравнительное изучение ведения больных (n=2319) со стабильной стенокардией [8]. Требовалось выяснить эффективность ЧКВ в сравнении с медикаментозной терапией. ЧКВ было выполнено у 51,4% (n=1193), а остальные больные (n=1126) служили контрольной группой. Больные набирались из 818 центров Германии, обладающих возможностью выполнять инвазивные вмешательства на венечных артериях. Больным обеих групп назначали ивабрадин (Кораксан, АО “Сервье”, Франция) по 5 мг 2 раза/сут. в течение 4 нед.; при необходимости после этого срока дозу препарата доводили до 7,5 мг 2 раза/сут. Больным старше 70 лет с ЧСС <70 уд./мин разрешалось назначать ивабрадин в дозе 2,5 мг 2 раза/день.

Констатировали ЧСС, частоту приступов стенокардии, приём короткодействующих нитратов, качество жизни по новой европейской методике (EQ-5 D index score) при включении больных в исследование, через 1 и 4 мес. Качество лечения оценивалось лечащим врачом по градациям “очень хорошо”, “хорошо”, “посредственно”, “плохо”. Больные разделялись на подгруппы с ЧСС менее 70 и более 70 уд./мин. У перенесших ЧКВ к завершению исследования ЧСС сократилась в среднем с 83,1 до 69,4 уд./мин., т.е. на 14 уд./мин, в то время как у больных без ЧКВ она снизилась с 87,0 до 72,5 уд./мин., т.е. оставалась на нежелательном уровне более 70 уд./мин. Обнаруженная у больных без ЧКВ умеренная тахикардия (ЧСС 72,5 уд./мин), по современным представлениям, является показателем недостаточности целевого уровня ЧСС у этих больных.

Большее снижение ЧСС наблюдалось у больных, прошедших вмешательство с ЧКВ (69 уд./мин). Видимо, это способствовало существенному улучшению ФК стенокардии по канадской классификации. Так, после ЧКВ число людей с I ФК возросло с 19,5% до 65,2% (увеличение на 45,7%), а в группе без ЧКВ с 39,7% до 71,1% (повышение на 31,1%). Соответственно этим изменениям после ЧКВ резко сократилось число пациентов с III и IV ФК — на 21,2%, а у больных без ЧКВ только на 11,1% (P<0,0001).

По результатам работы Werdan K, et al. вполне обоснованно можно сделать вывод, что в данном

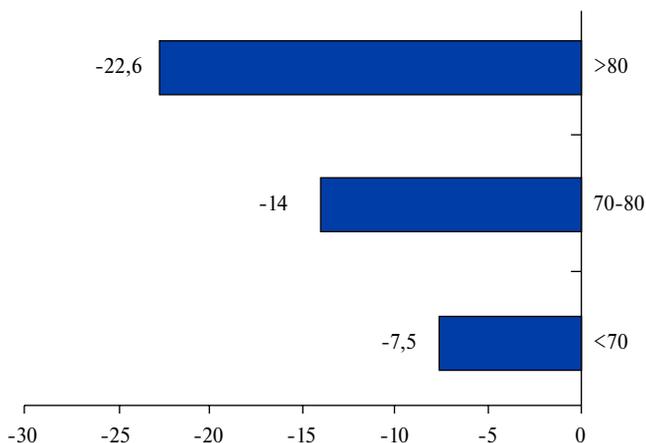


Рис. 1. Динамика ЧСС покоя (%) между первым и третьим визитами в зависимости от исходной ЧСС [9].

исследовании в отличие от исследования COURAGE большее значение для улучшения состояния больных со стабильной стенокардией имел факт достижения у них значений ЧСС ниже 70 уд./мин [8]. Следует, однако, сделать оговорку. В исследовании COURAGE для объективной оценки результатов не хватало данных о динамике ЧСС и численности больных с ЧСС >70 и >80 уд./мин. Медикаментозное лечение у стентированных больных предусматривало препараты, снижающие ЧСС — БАБ (85% и 86%) и антагонисты кальция (40% и 52%), соответственно, у больных основной и контрольной групп (p>0,05). В исследовании COURAGE отмечалось, что на первом году после ЧКВ у больных было меньше приступов стенокардии, чем у больных без стентирования, но в последующем разница между группами исчезла. К концу 5-летнего наблюдения стенокардия отсутствовала у 74% больных группы ЧКВ и у 72% больных группы медикаментозной терапии (p=0,35). Иначе говоря, разница в исходах и течении болезни между двумя группами оказалось недостоверной. Кроме того, в исследовании COURAGE больные наблюдались 5 лет, а в исследовании [8] — только 4 мес. Нельзя не прийти к выводу о преимуществах применения ивабрадина: то, что достигнуто у больных без ЧКВ за 5 лет, у больных на ивабрадине достигнуто за 4 мес. Таким образом, Werdan K, et al. одними из первых использовали ивабрадин при реваскуляризации больных со стабильной стенокардией. Углублённое знакомство с применением ивабрадина в обсуждаемых исследованиях Werdan K, et al. даёт основание заключить, что недостаточная эффективность ЧКВ в исследовании COURAGE объясняется тем, что авторы не могли использовать ивабрадин, возможно, из-за того, что препарат в то время просто не был известен или игнорировался учёными.

Ивабрадин при коронарном шунтировании

Одним из важных исследований по применению ивабрадина при коронарном шунтировании (КШ)

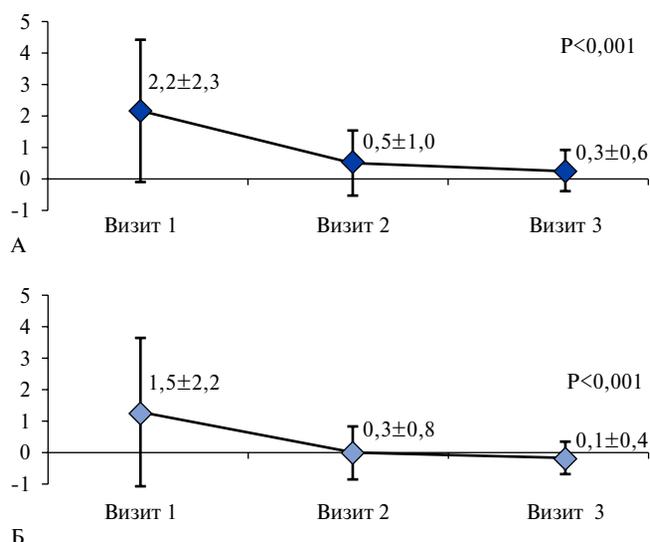


Рис. 2. Динамика приступов стенокардии (А график) и приёма таблеток НТГ (Б график) [9].

является работа Giannoglou GD, et al. [9]. Речь идёт о 926 больных ИБС, которым произведена операция КШ или ЧКВ. В исследование включались больные через 3 мес. после коронарной реваскуляризации. Авторы считают своё исследование соответствующим критериям этического научного комитета, Good Pharmacoepidemiology Practice Guidelines и Good Clinical Practice. Для исследования качества жизни больных авторы обратились к разработчикам нового метода изучения качества жизни — к Европейскому обществу кардиологов. Исследование наблюдательное, проспективное, без наличия контрольной группы. 78,6% имели гиперхолестеринемию (ГХС) и 71,9% — артериальную гипертонию (АГ). 77% больных составляли мужчины. Средний возраст больных — 66,9±10,5 лет. Индекс массы тела (ИМТ) равнялся в среднем 28,4±4,0 кг/м². Все больные получали БАБ как антиангинальное/антиишемическое средство первой линии. При оценке принимаемых БАБ учитывалась оптимальность дозы назначенного лечащим врачом БАБ: атенолол должен был назначаться в дозе не менее 100 мг/день, бетаксоллол — 10 мг/день, бисопролол — 10 мг/день, карведилол — 100 мг/день, целипролол — 200 мг/день, метопролол — 200 мг/день, невиболлол — 10 мг/день, пропранолол — 160 мг/день, соталлол — 160 мг/день.

Больные обследовались и контролировались в течение четырёх месяцев. Начальные результаты обследования сопоставлялись с данными, полученными через 1 мес. и 4 мес. В процессе наблюдения 70 больных выбыли из исследования (непереносимость лекарственных средств у 30 человек, гипотензия у 6 человек, другие причины у 38 человек). Всем больным к их терапии добавляли ивабрадин (Кораксан, АО “Сервьё”, Франция) в дозе 5 мг 2 раза/день. При недостаточном брадикардическом эффекте на втором визите доза пре-

Таблица 1
Динамика качества жизни больных обеих групп [9]

Качество жизни n		Визит 1 (n=884)		Визит 3 (n=884)	
		%	n	%	n
Мобильность	Без проблем	470	53,2	701	79,3
	Некоторые проблемы	403	45,6	182	20,6
	Неспособность	11	1,2	1	0,1
Полное самообслуживание	Без проблем	702	79,4	803	90,8
	Некоторые проблемы	174	19,7	78	8,8
	Неспособность	8	0,9	3	0,3
Обычная активность	Без проблем	457	51,7	697	78,8
	Некоторые проблемы	411	46,5	185	20,9
	Неспособность	16	1,8	2	0,2
Боль/дискомфорт	Нет болей	177	20,0	655	74,1
	Средняя боль	666	75,3	227	25,7
	Усиливающиеся боли	41	4,6	2	0,2
Стресс/дисстресс	Нет стрессов	320	36,2	499	56,4
	Умеренные стрессы	460	52,0	361	40,8
	Усиление, учащение стрессов	104	11,8	24	2,7

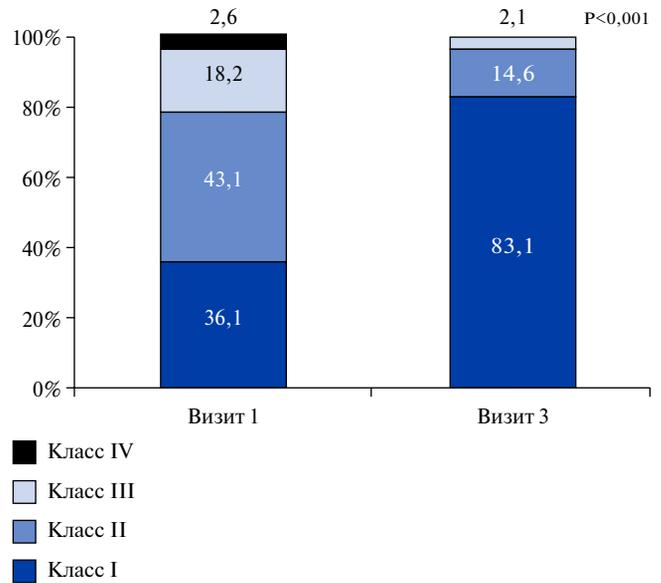


Рис. 3. Динамика ФК стенокардии под влиянием ивабрадина у больных после КШ [10].

парата увеличивалась до 7,5 мг 2 раза/день. Исходно у 85,2% больных ЧСС была на уровне более 70 уд./мин. Через 4 мес. произошло снижение ЧСС до уровня 67,8 уд./мин. У больных за период наблюдения снижение ЧСС зависело от исходной величины ЧСС: при исходной ЧСС >80 уд./мин её среднее снижение составило 22,6 уд./мин и при ЧСС <70 уд./мин — 7,5 уд./мин ($p < 0,001$) (рис. 1) [9].

Как видно из рисунка 2, кроме значительного снижения уровня ЧСС, отмечается выраженное снижение приступов стенокардии и принимаемых для его купирования таблеток нитроглицерина (НТГ) (снижение почти до нулевой линии). Это свидетельствует о мощном антиангинальном эффекте ивабрадина по сравнению с периодом, когда больные находились только на максимальных дозах БАБ. Значительное снижение частоты приступов стенокардии и уменьшение приёма таблеток НТГ положительно коррелировали с сокращением ЧСС ($p = 0,046$ и $p = 0,006$, соответственно).

В таблице 1 представлены результаты изучения качества жизни больных. Как указывалось, авторы использовали Европейскую методику изучения качества жизни (включая ED-5D questionnaire (вопросник), EQ-5D index (индекс) и visual analogue scale (визуальная аналоговая шкала — VAS). Она имеет 5 блоков: 1 — вопросы, относящиеся к мобильности человека; 2 — самостоятельность в самообслуживании; 3 — обычная активность; 4 — наличие болевых/дискомфортных состояний и 5 — наличие стресса/дисстресса. К концу периода наблюдения основные показатели качества жизни (n=884) (мобильность

в быту, способность к полному самообслуживанию, повседневная активность) возросли у 80–90% больных. Такой показатель качества жизни как “боль/дискомфорт” перестал ощущаться у 74,1% (исходно этот признак равнялся 20,0%; произошло снижение почти в 4 раза!).

Изменения, произошедшие в организме больных после операций КШ или ЧКВ, выполненных на фоне ивабрадина, весьма значимы. У подавляющего большинства больных повысилась мобильность, т.е. способность быстро собраться и выполнить какую-то задачу, возможно, важную для больного. Он стал полностью независимым от других лиц при обслуживании самого себя. У него пропали болевые ощущения из-за отсутствия приступов стенокардии и, возможно, связанные с психологическими проблемами. Больного перестали беспокоить так называемые стрессовые состояния, свидетельствующие о неустойчивости настроения, возможно, невротического или депрессивного характера. Иначе говоря, больной в практическом плане стал почти здоровым человеком. Эта перемена физического и душевного состояния больного, несомненно, свидетельствовала о серьёзных изменениях в функциональных возможностях человека.

Произошло поразительное изменение ФК стенокардии (рис. 3). К конечному, третьему визиту, число больных с I ФК увеличилось с 36,1% до 83,7%. У 14,6% оказался II ФК, III ФК наблюдался только у 2,1% больных ($p < 0,001$).

Одной из наиболее серьёзных работ по изучению эффективности и безопасности ивабрадина при

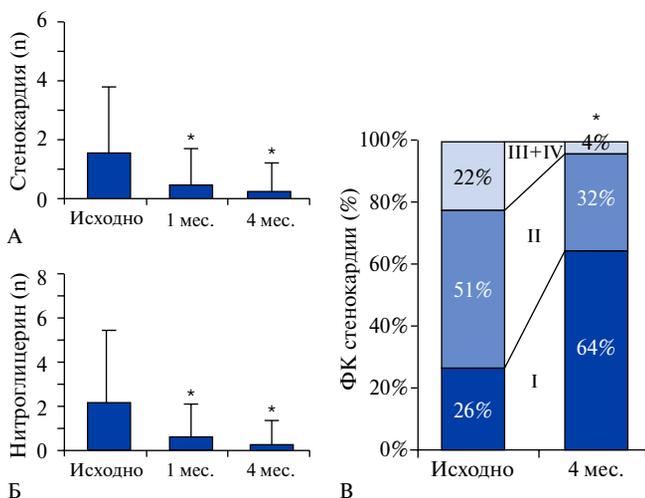


Рис. 4. Клиническая эффективность ивабрадина на фоне метопролола у больных ИБС различных групп (n=8555).

Примечание: * —

реваскуляризации миокарда у больных со стабильной стенокардией является мета-анализ Werdan K, et al. [10]. Материалы этой работы совпадают с изложенными выше данными Giannoglou GD, et al. [9]. На рисунке 4 представлены основные результаты этого исследования. Методология рассматриваемых исследований была одинаковой, так же, как и сроки наблюдения за больными. Поражает почти полное совпадение показателей антиангинальной эффективности ивабрадина (число приступов стенокардии и число принимаемых таблеток НТГ к концу исследования, т.е. через 4 мес.). Их значения приближаются к нулевой точке рисунка. Особое внимание привлекает фрагмент рисунка, посвящённый динамике ФК стенокардии. Число больных с I ФК стенокардии возросло с 26% до 64%, а число больных со II ФК уменьшилось с 51% до 32% и с III-IV ФК стенокардии — с 26% до 4%. Причём, речь идёт о больных стабильной стенокардией, лечившихся обязательно высокими дозами БАБ. Добавление ивабрадина к терапии БАБ сильнейшим образом улучшило эффект лечения БАБ [10].

В исследовании Marazia S, et al. с трёхмесячным наблюдением у больных после КШ, получавших ивабрадин (n=38) vs получавших бисопролол (n=43) были выявлены такие же изменения ЧСС, числа принимаемых таблеток НТГ и качества жизни [11]. Изучали ещё результаты пробы с шестиминутной ходьбой. Проходимое расстояние увеличилось в обеих группах: с 215±53 м до 347±42 м в группе бисопролола и со 180±91 м до 370±50 м у больных группы ивабрадина. В группе ивабрадина возросло число больных с нормализовавшейся диастолической функцией левого желудочка (ЛЖ) сердца с 24% до 79% к концу исследования. В группе, получавших БАБ число лиц с нормальной диастолической функ-

цией уменьшилось с 23% до 16%. Фракция выброса (ФВ) ЛЖ у них осталась без изменений. Исходно она равнялась 57%, к концу исследования — 59%.

В другом исследовании изучалась роль внутривенного введения ивабрадина при остром ИМ с подъемом сегмента ST [12]. Это было пилотное исследование с двойным-слепым методом рандомизации и с плацебо-контролем. В исследование включались больные в возрасте 40–80 лет. В первые 6 ч поступления в стационар всем больным производилось первичное ЧКВ и во всех случаях оно было эффективным. В исследование включались больные с синусовым ритмом, ЧСС >80 уд./мин и уровнем систолического артериального давления (АД) >90 мм рт.ст. Рандомизация производилась в соотношении 2 больных основной группы (n=82) vs 1 больного на плацебо (n=42). При поступлении в стационар больным основной группы сразу начинали внутривенное болюсное введение ивабрадина (5 мг) и далее капельное — еще 5 мг в течение 8 ч. Больные контрольной группы получали в/в плацебо. Первичными конечными точками наблюдения служили ЧСС и АД.

Установлено, что ЧСС к восьмому часу снижалась более быстро и выраженно у больных, получавших внутривенно ивабрадин (22,2±1,3 уд./мин vs 8,9±1,8 уд./мин на плацебо; p<0,0001). Не обнаружено различия между группами по уровням АД, показателям гемодинамики, ФВ ЛЖ и параметрам креатинфосфокиназы, тропонина Т и I. Исследование показывает, что ивабрадин, вводимый внутривенно в остром периоде ИМ, достаточно быстро и существенно снижает ЧСС, не влияя на другие параметры гемодинамики.

В исследовании не оценивались конечные клинические точки, поскольку преследовалась цель установить безопасность внутривенного использования ивабрадина при остром ИМ и влияние препарата на ЧСС. Показано, у больных с ЧСС >80 уд./мин при поступлении её снижение составило в среднем 22 уд./мин (т.е. дошло до 58 уд./мин, а в контрольной группе — до 71 уд./мин). По данным многочисленных исследований, такая разница в ЧСС, в том числе при ИМ, позволяет значительно повысить выживаемость и сократить число серьезных сердечно-сосудистых событий. Следует напомнить, что больным в этом исследовании применялось первичное ЧКВ в пределах 6 ч от начала болезни [12].

Итак, впервые в большой группе больных была изучена эффективность препарата группы ингибиторов I_f-каналов синусового узла при коронарной реваскуляризации. Наиболее важные выводы касаются, в первую очередь, низкой эффективности БАБ при ЧКВ и КШ. Напомним, что каждый назначаемый БАБ был на уровне максимальной дозы, т.е. на пределе клинических возможностей. Тем не менее, достигнутое снижение ЧСС оказалось недостаточ-

ным и малоэффективным. Разительное улучшение антиангинальных и антиишемических эффектов, достигнутых ивабрадином, объясняется его дополнительным и решающим снижением ЧСС. Большая пульс-урежающая способность ивабрадина — главный фактор успеха этого препарата.

В исследовании “Euro Heart Survey Investigators” [13] ставилась цель изучить отношение врачей к ЧСС покоя у когорты больных со стабильной стенокардией и ЧСС при применении фармакологических препаратов. Это исследование проспективное обсервационное с включением в его состав 3779 больных со стабильной стенокардией. Средняя ЧСС покоя равнялась 73 уд./мин. 52,3% больных имели исходно ЧСС >70 уд./мин. Половина больных не получали хронотропную лекарственную терапию. Особенно сложная ситуация наблюдалась у больных с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) и сахарным диабетом (СД) 2 типа. При ХОБЛ и СД 2 типа использовались антагонисты кальция. У кардиологов БАБ были наиболее используемыми препаратами. Больным с другими заболеваниями редко назначались БАБ, а если и назначались, то в дозах явно неадекватных (метопролол в средней дозе 75 мг, бисопролол — 6 мг, карведилол — 19 мг, атенолол в дозе 55 мг/день). Авторы считают, что врачи при лечении стабильной стенокардии с помощью пульс-корректирующей терапии подходят к вопросу неадекватно; причём не только терапевты, но и кардиологи. Они не обращают внимания на необходимость недопущения у больных со стенокардией ЧСС >70 уд./мин. Высокая ЧСС сопровождалась высокой летальностью и госпитализациями в связи с хронической сердечной недостаточностью (ХСН). К сожалению, в этом исследовании ивабрадин не применялся. Приведённые примеры доказывают, что хронотропная терапия в европейском масштабе пока используется недостаточно не только в отношении ивабрадина, но и, как только что мы видели, — БАБ. Особенно неудовлетворительная ситуация с более широким применением ингибиторов I_f-каналов (ивабрадином). Препарат явно недооценён в практической деятельности врачей, в частности, после кардиологических оперативных вмешательств и коронарных интервенций.

В Российских рекомендациях “Коронарное шунтирование больных ИБС: реабилитация и вторичная

профилактика” 2016 года в разделе медикаментозная терапия ивабрадин следует рассмотреть к применению у больных после КШ, имеющих стабильную стенокардию, при синусовом ритме и ЧСС ≥60 уд./мин в качестве антиангинальной монотерапии при непереносимости БАБ или антагонистов кальция (или противопоказаниях к их применению), а также в комбинации с оптимальными дозами БАБ при сохранении приступов стенокардии [14].

В соответствии с Европейскими рекомендациями по лечению стабильной стенокардии ивабрадину отводится роль средства для лечения рефрактерной стенокардии у больных с синусовым ритмом сердца, при непереносимости БАБ, при комбинированной терапии у больных с плохо контролируемой стенокардией [15]. Кроме того, ивабрадин предлагается для лечения больных, резистентных к медикаментозному лечению и которым невозможно использовать реваскуляризацию миокарда или результаты такого лечения недостаточно эффективны [16].

По результатам крупного рандомизированного, плацебо-контролируемого исследования BEAUTIFUL (10917 больных, 781 медицинский центр в 33 странах) ивабрадин показал эффективность в снижении числа фатальных и нефатальных ИМ (снижение риска на 36%; p<0,001) и предотвращении операций КШ (снижение риска на 26%; p<0,016) [17].

Исследование Werdan K, et al. [18] состояло из 3 частей. Все они были обсервационными, проспективными. Фрагмент ADDITIONS предусматривал добавление ивабрадина к БАБ (n=2330). Фрагмент REDUCTION посвящён применению ивабрадина при наличии противопоказаний или непереносимости БАБ (n=4954). Фрагмент RESPONSIVE посвящён лечению ИБС ивабрадином с БАБ или без них (n=1250). Продолжительность каждого фрагмента исследования — 4 мес. Средняя доза принимаемого больными ивабрадина соответственно названиям фрагментов составляла: 12,3 мг/день, 10,5 мг/день и 11,1 мг/день, т.е. дозировки лекарства у всех групп больных были субмаксимальными (допустимая максимальная доза — 15 мг/день). В таблице 2 представлены конечные клинические результаты исследования в трёх когортах.

У всех групп больных к концу исследования (4 мес.) произошло существенное сокращение ЧСС;

Таблица 2

Конечные результаты исследования

Показатели	ADDITIONS	REDUCTION	RESPONSIVE
Снижение ЧСС к концу исследования (уд./мин)	-19,4	-12,4	-15,4
ФК стенокардии (канадская классификация):			
I ФК (увеличение числа лиц)	Увеличение с 29% до 68%	Не применимо	Увеличение с 24% до 66%
II или III ФК (уменьшение числа лиц)	Снижение с 70% до 32%	Не применимо	Снижение с 76% до 34%

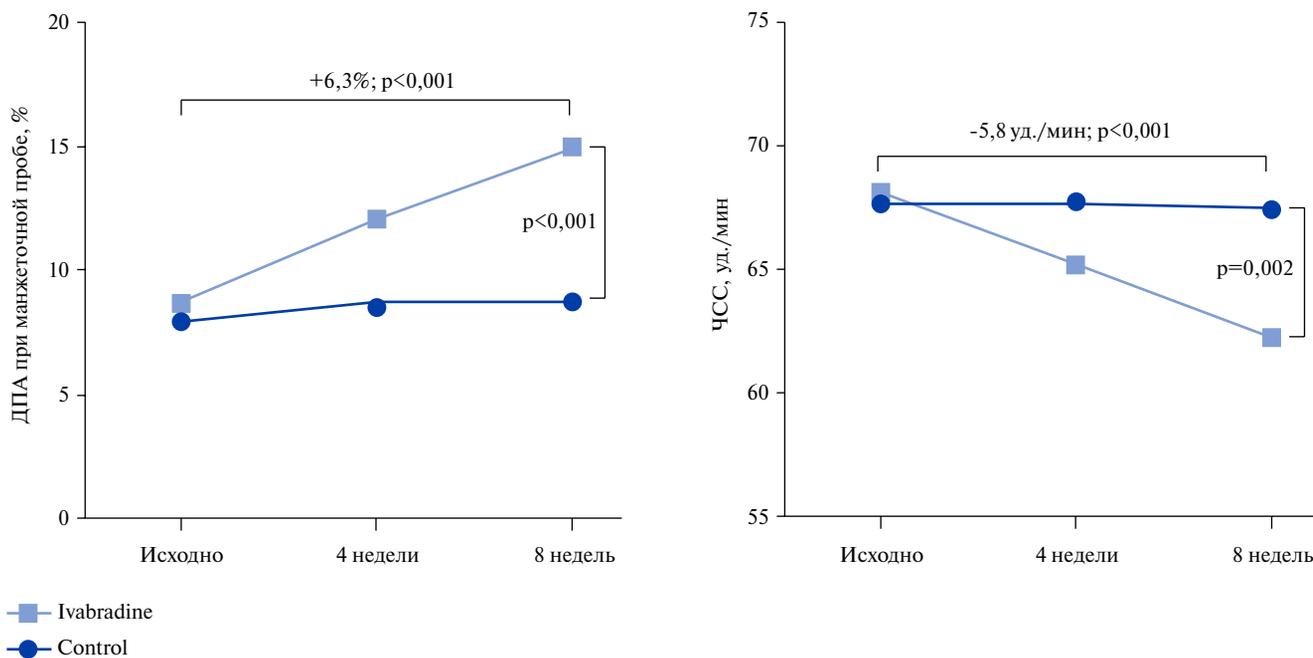


Рис. 5. Влияние ивабрадина на потокзависимую дилатацию плечевой артерии и ЧСС [25].

в группах ADDITION и RESPONSIVE значительно выросло число больных, относящихся к I ФК стенокардии, соответственно, с 29% до 68% и с 24% до 66%. В такой же степени снизилось число больных с II и III ФК стенокардии. Последние исследования дают основание использовать ивабрадин на фоне БАБ у больных со стабильной стенокардией, перенесших КШ или ЧКВ [8, 18-20].

После исследования SIGNIFY тахикардию из ряда факторов риска определили маркером развития ИБС [21]. Следует добавить, что в определённых группах больных (тяжёлая стабильная стенокардия, не поддающаяся или трудно поддающаяся лечению) с помощью ЧКВ и лечения эффективными современными лекарствами, но без пульс-урежающей терапии ивабрадином не удаётся достичь такого клинического эффекта, какой был достигнут в последних исследованиях с ивабрадином.

В России в последние годы резко увеличивается число операций КШ и ЧКВ. Следует ознакомиться с особенностями эффективности двух методических подходов к реваскуляризации миокарда. Представляем результаты мета-анализа статистических данных за 1986-2003г [22]. В мета-анализ включены данные по выживаемости после КШ и ЧКВ у 3283 больных. Установлено, что выживаемость при КШ и ЧКВ за 28 мес. была сопоставима в обеих группах: относительный риск (ОР) при КШ 0,87; ОР при ЧКВ — 0,48. Хотя на первый взгляд выживаемость выше при КШ, но при статистическом анализе $p=0,6$, т.е. различия недостоверны. Комбинированная конечная точка (смерть, нефатальные ИМ и инсульт) равнялись 8,3%

при ЧКВ, 10,8 — при КШ ($p=0,3$). Повторная реваскуляризация потребовалась у 19% больных после ЧКВ и 4,7% после КШ ($P<0,00001$). Разница между группами значительная. Возобновление грудной жабы отмечалось у 18% после ЧКВ и 8,9% — после КШ ($p<0,00001$).

Последние исследования в этом направлении свидетельствуют о том, что летальность при КШ и ЧКВ примерно одинакова, по многим другим конечным точкам операция КШ достоверно опережает результаты ЧКВ [23, 24].

Плеотропный эффект ивабрадина

Установлено, что ивабрадин имеет ряд важных эффектов. Можно полагать, что эти эффекты существенно влияют на клиническую эффективность препарата. На рисунке 5 представлены (левая часть) величина диаметра плечевой артерии (ДПА) при манжеточной пробе у больных, получавших ивабрадин. Увеличение ДПА в ответ на прием НТГ значительно меньше, чем при манжеточной пробе, что свидетельствует о нивелировании дисфункции эндотелия. Правая часть рисунка показывает снижение ЧСС под влиянием лечения ивабрадином [25].

В этой ситуации возрастает значение ивабрадина как средства, восполняющего неполноценность проведённой процедуры реваскуляризации миокарда. Ивабрадин за счёт достигаемой брадикардии не только уменьшает механическую работу ЛЖ сердца и потребность миокарда в кислороде, но оказывает также плеотропное воздействие по восстановлению нарушенной функции артериального эндотелия [25].

Установлено также, что у больных ИБС под влиянием ивабрадина резервная скорость коронарного кровотока возрастает в большей степени, чем при применении биспролола [26]. Антиишемические/антиангинальные механизмы терапевтического действия ивабрадина представлены в работах [27-29] с включением в исследования различных клинических групп больных. Антиишемические/антиангинальные эффекты ивабрадина достигаются как за счёт возрастания резервной скорости коронарного кровообращения и восстановления нарушенной функции эндотелия [26, 30], так и за счёт увеличения коллатерального коронарного кровотока при физической нагрузке [29].

Сообщается, что ивабрадин у больных с ХСН оказывает благоприятное влияние на течение этой болезни через подавление мозгового Na-уретического пептида (НУП) [31]. Речь идёт о 1956 больных ХСН, получавших ивабрадин на фоне комплексной медикаментозной терапии. 83% пациентов принимали ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, 77,8% — БАБ, 61% — диуретики, 18% — антагонисты альдостерона, 8% — сердечные гликозиды. Больные были преимущественно пожилого возраста (средний возраст — $67 \pm 11,7$ лет), мужчины составляли 56,9%. Средняя ЧСС равнялась $85 \pm 11,8$ уд./мин. У 51,1% больных был II ФК и у 37,2% — III ФК по NYHA. Признаки декомпенсации выявлены у 22,7% больных. Содержание мозгового НУП в крови у 53,9% больных было выше 400 пг/мл. Средний индекс качества жизни по методике EQ-5D QOL равнялся $0,64 \pm 0,28$. Через 4 мес. лечения ивабрадином ЧСС снизилась с $85 \pm 11,8$ уд./мин до $67 \pm 8,9$ уд./мин. Число больных с клиникой декомпенсации СН сократилось с 22,7% до 5,4%, с высокой концентрацией мозгового НУП с 53,9% до 26,7%. Число больных с низкой ФВ ЛЖ ($\leq 35\%$) уменьшилось до 26,7%. Показатели индекса качества жизни достоверно возросли с $0,64 \pm 0,28$ до $0,79 \pm 0,21$.

Изменения, произошедшие за 4 мес. лечения ивабрадином, на фоне достаточно полноценного комплекса препаратов, применяемых при выраженной ХСН, действительно показывают тесную связь подавления активности мозгового НУП со значительным улучшением клинического состояния больных ХСН. Результаты эффективности лечения ХСН ивабрадином приводятся и в другом исследовании [32].

Исследованиями Werdan K, et al. [8, 9] установлен важный клинический факт: ивабрадин вне зависимости от выполнения больному со стабильной стенокардией ЧКВ оказывает весьма важный положительный клинический эффект — он не только значительно уменьшает частоту стенокардии и приём таблеток НТГ, он улучшает также ФК стенокардии и качество жизни пациентов. Типичный больной с выраженной стенокардией и доказанным стенозом одной или более артерий с 70% стенозом её просвета получает от применения ивабрадина больший клинический эффект, чем от КШ и ЧКВ. Можно сказать, что ивабрадин дополняет клинические эффекты ЧКВ. Этот факт подсказывает нам необходимость добавления ивабрадина в состав медикаментозной терапии при проведении КШ и ЧКВ у больных стабильной стенокардией, нуждающихся в реваскуляризации миокарда.

Рассмотрим другой вопрос, посвящённый этой важной теме. В России проблема применения процедур реваскуляризации становится одной из важных. Дело в том, что до начала нового века в России кардиохирургия при ИБС очень мало применялась из-за отсутствия соответствующих возможностей. Число больных, которым производили КШ, не превышало 3-4 тыс. человек в год, ЧКВ выполнялись не более, чем у 7-8 тыс. больных в год. Ситуация с кардиохирургией коренным образом изменилась в последние 15 лет по мере выполнения проекта по созданию в стране сосудистых центров. В настоящее время в стране работают 108 кардиохирургических стационаров, выполнивших в 2015г 35861 операцию КШ. При этом в 31987 случаях хирурги использовали более прогрессивную методику реваскуляризации с помощью артериальных шунтов [33]. Быстрыми темпами увеличивается число производимых в стране ЧКВ. В 2015г эта процедура была выполнена у 149969 больных [33].

Эти данные важны в практическом плане. И ивабрадин, и кардиореабилитационные программы, основу которых составляют специальные физические тренировки, оказывают приблизительно одинаковый положительный клинический эффект. Поскольку реабилитационные методы в настоящее время имеют широкое распространение во многих странах, было бы интересно узнать, повышается ли суммарная эффективность этих двух самостоятельных методов? Этот вопрос нуждается в специальных исследованиях.

Литература

1. Aronov DM, Bubnova MG. Ivabradine supplements the clinical efficacy of percutaneous coronary intervention in patients with coronary heart disease with stable angina. *Cardiosomatics*. 2017; 8 (2): 35-43. (In Russ.) Аронов Д. М., Бубнова М. Г. Ивабрадин дополняет клиническую эффективность чрескожного коронарного вмешательства у больных ишемической болезнью сердца со стабильной стенокардией. *Кардиосомадика*, 2017, 8 (2): 35-43.
2. Boden WE, O'rouke RA, Teo KK, Hartigan PM, et al. The evolving pattern of symptomatic coronary artery disease in the United and Canada: baseline characteristics of the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive DruG Evaluation (COURAGE) trial. *Am.J.Cardiol*. 2007; 99 (2): 208-12. DOI: 10.1016/j.amjcard.2006.07.082.
3. Boden WE, O'rouke RA, Teo KK, Hartigan PM, et al. Desing and rationale of the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive DruG Evaluation (COURAGE) trial Veterans Affairs Cooperatie Studies Program no 424. *Am Heart J*. 2006; 15 (6): 1173-9. DOI: 10.1016/j.ahj.2005.08.015.
4. Barbuti A, DiFrancesco D. Control of cardiac rate by "funny" channels in health and disease. *Ann NY Acad Sci*. 2008; 1123: 213-23. DOI: 10.1196/annals.1420.024.

5. Borer JS, Heuzey JY. Haracterization of the heart rate-lowering action of ivabradine, a selective I (f) current inhibitor. *Am J Ther.* 2008; 15 (5): 461-73. DOI: 10.1097/MJT.0b013e3181758855.
6. Bois P, Bescond J, Renaudon B, Lenfant J. Mode of action of bradycardic agent, S 16257, on ionic currents of rabbit sinoatrial node cells. *Br J Pharmacol.* 1996; 118 (4): 1051-7. DOI: 10.1111/j.1476-5381.1996.tb15505.x.
7. Sulfi S, Timmis AD. Ivabradine — the first selective sinus node I (f) channel inhibitor in the treatment of stable angina. *Int J Clin Pract.* 2006; 60 (2): 222-8. DOI: 10.1111/j.1742-1241.2006.00817.x.
8. Werdan K, Ebel H, Huding S, Hopfner F, et al. Ivabradine in combination with beta-blokers in patients with chronic stable angina after percutaneous coronary intervention. *Adv. Ther.* 2015; 32 (2): 120-37. DOI: 10.1007/s12325-015-0182-8.
9. Giannoglou GD, Giannopoulos AA, Chatzizisis YS. Lowering Heart Rate Post Revascularization: Angina and Quality of Life Improvement. *Angiology.* 2017; 68 (1): 5-7. DOI: 10.1177/0003319716632088.
10. Werdan K, Ebel H, Nuding S, et al. Ivabradine in combination with Metoprolol improves symptoms and quality of life in patients with stable angina pectoris: a post hoc analysis from the ADDITIONS trial. *Cardiology* 2016; 133: 83-90. DOI: 10.1159/000439584.
11. Marazia S, Urso L, Contini M, et al. The role of ivabradin in cardiac rehabilitation in patients with recent coronary artery bypass graft. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2015; 20 (6): 547-53. DOI: 10.1177/1074248415575963.
12. Steg P, Lopez-de-Sa E, Schiele F, et al. VIVIFY (eValuation of the Intra Venous If inhibitor ivabradine after ST-segment elevation mYocardial infarction) investigators. Safety of intravenous ivabradine in acute ST- segment elevation myocardial infarction patients treated with primary percutaneous coronary invention: a randomized, placebo-controlled, double-blind, pilot study. *Eur. Heart J: Acute Cardiovc Care.* 2013; 2 (3): 270-9. DOI: 10.1177/2048872613489305.
13. Daly CA, Clemens F, Sendon JL, et al. Euro Heart Survey Investigators. Inadequate control of heart rate in patients with stable angina: results from the European heart survey. *Postgrad Med J.* 2010; 86 (1014): 212-7. DOI: 10.1136/pgmj.2009.084384.
14. Bokeriya LA, Aronov DM, Barbarash OL, et al. Coronary artery bypass grafting in patients with ischemic heart disease: rehabilitation and secondary prevention. Russian clinical guidelines. *Cardiosomatics.* 2016; 7 (3-4): 5-71. (In Russ.) Бокерия Л.А., Аронов Д.М., Барбараш О.Л. и др. Коронарное шунтирование больных ИБС: реабилитация и вторичная профилактика. Российские клинические рекомендации. *CardioСоматика*, 2016; 3-4: 5-71.
15. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur.Heart J.* 2013; 34 (38): 2949-3003. DOI: 10.1093/eurheartj/eh2296.
16. Godino C, Colombo A, Margonato A. Ivabradine in Patients with Stable Coronary Artery Disease: A Rationale for Use in Addition to and Beyond Percutaneous Coronary Intervention. *Clin Drug Investig.* 2017; 37 (2): 105-20. DOI: 10.1007/s40261-016-0472-1.
17. Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Ferrari R. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomized, doubleblind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2008; 372: 807-16. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)61170-8.
18. Werdan K, Perings S, Köster R, et al. Effectiveness of Ivabradine Treatment in Different Subpopulations with Stable Angina in Clinical Practice: A Pooled Analysis of Observational Studies. *Cardiology* 2016; 135: 141-50. DOI: 10.1159/000447443.
19. Zarifis J, Grammatikou V, Kallistratos M, Katsivas A. Antianginal Efficacy of Ivabradine in Patients With History of Coronary Revascularization. *Angiology.* 2017; 68 (1): 10-18. DOI: 10.1177/0003319716630499.
20. Giannopoulos AA, Giannoglou GD, Chatzizisis YS. Pharmacological approaches of refractory angina. *Pharmacol Ther.* 2016; 161: 118-131. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2016.03.008.
21. Perna GP, Battistoni I, Angelini L. Heart rate modulation in stable ischemic heart disease: what we have learned from the SIGNIFY study? *G Ital Cardiol (Rome).* 2015; 16 (3): 155-60. DOI: 10.1016/j.conctc.2016.06.003.
22. Biondi-Zoccai GG, Abbate A, Agostoni P, et al. Stenting versus surgical bypass grafting for coronary artery disease: systematic overview and meta-analysis of randomized trials. *Ital Heart J.* 2003; 4 (4): 271-80. DOI: 10.1001/archinternmed.2012.2215.
23. Moreyra AE, Maniatis GA, Gu H, et al. Myocardial Infarction Data Acquisition System (MIDAS 28) Study Group. Frequency of After Percutaneous Coronary Intervention or Coronary Artery Bypass Grafting (from an Eleven-Year Statewide Analysis). *Am J Cardiol.* 2017; 119 (2): 197-202.
24. Chang M, Lee CW, Ahn JM, et al. Outcomes of Coronary Artery Bypass Graft Surgery Versus Drug-Eluting Stents in Older Adults. *J Am Geriatr Soc.* 2017; 65 (3): 625-30. DOI: 10.1111/jgs.14780.
25. Mangiacapra F, Colaiori, Ricottini E, et al. Heart Rate reduction by Ivabradine improvement of ENDOthELial function in patients with coronary artery disease: the RIVENDEL study. *Clin Res Cardiol.* 2017; 106 (1): 69-75. DOI: 10.1007/s00392-016-1024-7.
26. Taglimonte E, Cirillo T, Rigo F, et al. Ivabradine and Bisoprolol on Doppler-derived coronary flow velocity reserve in patients with stable coronary artery disease: beyond the heart rate. *Adv.Ther.* 2015; DOI: 10.1007/s12325-015-0237-x.
27. Borer JS, Heuzey JY. Characterization of the heart rate-lowering action of ivabradine, a selective I (f) current inhibitor. *Am. J Ther.* 2008; 15 (5): 461-73.
28. Tardif JC, Ponikowski P, Kahan T. Efficacy of the I(f) current inhibitor ivabradine patients with chronic stable angina receiving beta-bloker therapyat 4-month, randomized, placebo-controlled trial. *Eur Heart J.* 2009; 30 (5): 540-8. DOI: 10.1093/eurheartj/ehn571.
29. Gloekler S, Traupe T, Stoller M, et al. The effect of heart rate reduction by ivabradine on collateral function in patients with chronic stable coronary artery disease. *Heart.* 2014 Jan; 100 (2): 160-6. DOI: 10.1136/heartjnl-2013-304880.
30. Skalidis EI, Hamilos MI, Chlouverakis G, et al. Ivabradine improves coronary flow reserve in patients with stable coronary artery disease. *Atherosclerosis.* 2011. Mar., 215 (1): 160-5. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2010.11.035.
31. Zugck C, Martinka P, Stöckl G. Ivabradine treatment in a chronic heart failure patient cohort: symptom reduction and improvement in quality of life in clinical practice. *Ady Ther.* 2014 Sep; 31 (9): 961-74. DOI: 10.1007/s12325-014-0147-3.
32. Sagrento L, Satendra M, Longo S, Lousada N. Palma dos Reis R. Early NT-proBNP decrease with ivabradine in ambulatory patients with systolic heart failure. *Clin Cardiol.* 2013 Nov; 36 (11): 677-82. DOI: 10.1002/clc.22183.
33. Bokeriya LA, Gudkova RG. Cardiovascular surgery — 2015. Disease and congenital anomaly of circulation system. 2016, p.208. (In Russ.) Бокерия Л.А., Гудкова Р.Г. Сердечно-сосудистая хирургия — 2015. Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения. 2016, стр. 208. DOI: 10.24022/0236-2791-2017-59-3-181-190.

ТОРАСЕМИД В ПРОФИЛАКТИКЕ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ МИТРАЛЬНОЙ РЕГУРГИТАЦИИ И ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ В ПОСТИНФАРКТНОМ ПЕРИОДЕ

Абдуллаев А. А., Ибрагимова И. Б., Исламова У. А., Гафурова Р. М., Байтемирова Н. Н.

В обзоре приведены сведения о результатах научных исследований, проведенных для изучения влияния ишемической митральной регургитации (ИМР) на развитие и прогрессирование хронической сердечной недостаточности (ХСН). Рассмотрены возможности для использования торасемида с целью профилактики увеличения степени митральной регургитации, развития дезадаптивного ремоделирования сердца, уменьшения его электрической нестабильности, проявляющейся различными нарушениями ритма сердца, и предупреждения развития и прогрессирования ХСН. Выявлены преимущества торасемида перед фуросемидом при наличии застойной ХСН на фоне ИМР у пациентов, перенесших инфаркт миокарда.

Российский кардиологический журнал 2018; 23 (5): 97–102
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-5-97-102>

Ключевые слова: торасемид, ишемическая митральная регургитация, постинфарктный период, хроническая сердечная недостаточность.

ФГБОУ ВО Дагестанский государственный медицинский университет Минздрава России, Махачкала, Россия

Абдуллаев А. А.* — д.м.н., профессор, зав. кафедрой поликлинической терапии, кардиологии и общей врачебной практики, Ибрагимова И. Б. — ассистент

кафедры поликлинической терапии, Исламова У. А. — к.м.н., доцент кафедры поликлинической терапии, кардиологии и общей врачебной практики, Гафурова Р. М. — д.м.н., доцент кафедры поликлинической терапии, кардиологии и общей врачебной практики, Байтемирова Н. Н. — студентка VI курса лечебного факультета.

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

АГ — артериальная гипертензия, АТ II — ангиотензин II, БРА — блокаторы рецепторов АТ II, ИАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ИМР — ишемическая митральная регургитация, ЛЖ — левый желудочек, МК — митральный клапан, МР — митральная регургитация, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ФП — фибрилляция предсердий, ЭхоКГ — эхокардиография.

Рукопись получена 28.01.2018

Рецензия получена 22.02.2018

Принята к публикации 01.03.2018

TORASEMIDE IN PREVENTION OF MITRAL REGURGITATION AND CHRONIC HEART FAILURE WORSENING IN POSTINFARCTION PERIOD

Abdullaev A. A., Ibragimova I. B., Islamova U. A., Gafurova R. M., Baytemirova N. N.

In the review, the results of scientific research provided, conducted with aim to study influence of ischemic mitral regurgitation (IMR) on the development and progression of chronic heart failure (CHF). The opportunities considered, of torasemide implementation in prevention of the raise of mitral regurgitation grade, development of desadaptive remodelling of the heart, decrease of its electrical instability that presents itself with various cardiac rhythm disorders, and of prevention of development and progression of the CHF. Benefits of torasemide over furosemide are revealed in management of congestive CHF at the background of IMR in postinfarction patients.

Russ J Cardiol 2018; 23 (5): 97–102

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-5-97-102>

Key words: torasemide, ischemic mitral regurgitation, postinfarction period, chronic heart failure.

Dagestan State Medical University of the Ministry of Health, Makhachkala, Russia.

При ишемической болезни сердца (ИБС) и, в частности, при инфаркте миокарда (ИМ) часто развиваются нарушения сократительной функции миокарда. Механизмы включают в себя потерю участка жизнеспособного миокарда, наличие оглушённого миокарда, наджелудочковые и желудочковые нарушения ритма сердца вследствие поражения проводящих путей или электрической неомогенности миокарда, присоединение клапанной недостаточности. Часто встречается сочетание нарушения систолической и диастолической функций сердца [1]. Ишемическая митральная регургитация (ИМР) может быть обусловлена нарушением структуры и функции клапанного аппарата (фиброзного кольца, папиллярных мышц, хорд) при неизмененных створках самого клапана.

Выраженную перегрузку левого желудочка (ЛЖ) и расширение фиброзного кольца митрального клапана (МК) вызывает постинфарктный кардиосклероз, особенно, в сочетании с артериальной гипертензией (АГ). Расширенное митральное кольцо в сочетании с гипотонией папиллярных мышц способствуют неполному смыканию створок и относительной митральной недостаточности [2].

Наличие ИМР и ее прогрессирование после ИМ связаны с неблагоприятным ремоделированием ЛЖ и размером ИМ и являются фактором риска неблагоприятного прогноза [3-5]. ИМР — это митральная регургитация (МР), развившаяся вследствие ИБС при отсутствии других причин несостоятельности клапана (миксоматозные изменения, ревматическое

поражение, инфекционный эндокардит, врождённая патология) [6]. ИМР возникает вследствие нарушения тянущих сил (растяжение полости ЛЖ и клапанного кольца, нарушение сократимости или диссинхрония) и как следствие неполного закрытия створок при структурно неизменённых створках клапана и хордах [7, 8]. Диссинергия сокращения миокарда после ИМ, а не нарушение глобальной сократимости, является основным причинным фактором развития ИМР [9]. Размер, локализация и глубина поражения миокарда определяют тяжесть регургитации и выраженность клинических проявлений. Кроме того, наличие функциональной МР после перенесённого ИМ провоцирует структурные изменения самого МК, тем самым усугубляя степень ИМР [10]. В основе развития ИМР лежит несколько различных механизмов: ремоделирование и дисфункция ЛЖ, дилатация или дисфункция опорного кольца МК, диссинхрония сокращения ЛЖ [11]. При сокращении ЛЖ зона постинфарктного рубца сокращается слабо или не сокращается и тянет за собой поддерживающие элементы МК, в результате чего створки клапана смыкаются неплотно.

ИМР является динамическим состоянием, и выраженность её зависит от артериального давления, физических нагрузок, проводимой терапии [12]. Эхокардиографическими (ЭхоКГ) предикторами развития МР после перенесённого ИМ являлись площадь митрального кольца, площадь между створками МК и фиброзным кольцом в систолу (tenting area), глубина коаптации (прогибания краёв створок) в систолу и размер левого предсердия, из них только tenting area 4 см^2 являлась независимым предиктором увеличения тяжести МР после ИМ и формирования умеренной или тяжёлой МР через 20 мес. после ИМ [13].

Исследование Deja MA, et al. (2014) было посвящено рассмотрению механизмов формирования ИМР после перенесённого ИМ передней локализации. В исследование включено 36 пациентов с передним ИМ и фракцией выброса (ФВ) ЛЖ менее 35%, из них у 18 была умеренная или тяжёлая МР [14]. Авторы показали, что после перенесённого переднего ИМ в ряде случаев имеет место растяжение задних отделов со смещением задней папиллярной мышцы и натяжением хорд МК, что подтверждают результаты Yosefy C, et al. (2011) [15].

Кузнецов В.А. и др. (2015) выявили, что у мужчин в основе развития митральной регургитации (МР) чаще лежит локальное постинфарктное ремоделирование миокарда с натяжением хорд МК, в то время как для женщин более характерно глобальное ремоделирование с дилатацией митрального кольца [16]. В экспериментальном исследовании на модели заднебокового ИМ и хронической ИМР у овец при проведении магнитно-резонансной томографии было подтверждено, что наличие МР ассоциировано

с более выраженным ремоделированием миокарда. Так, конечный диастолический объём и конечный систолический объём, а также индекс сферичности ЛЖ коррелировали как с площадью зоны инфаркта ($p=0,0156$, $p=0,0307$, и $p<0,0001$, соответственно), так и с объёмом струи МР ($p<0,0001$, $p=0,0086$, и $p=0,0007$, соответственно) [17].

В исследование Bursi F, et al. (2005) включены пациенты, перенесшие ИМ. Спустя в среднем $4,7 \pm 3,3$ года наблюдения зарегистрировано 109 случаев хронической сердечной недостаточности (ХСН) и 335 смертей. Наличие умеренной или тяжёлой МР было ассоциировано со значительным увеличением риска развития ХСН (ОР — 3,44, 95% ДИ — 1,74-6,82, $p<0,001$) и смерти (ОР — 1,55, 95% ДИ — 1,08-2,22, $p=0,019$) независимо от возраста, пола и ФВ при поступлении [18].

Ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) является главной эндокринной/паракринной системой, участвующей в разнообразных сердечно-сосудистых процессах [19]. Роль РААС в патогенезе АГ, гипертрофии миокарда, атеросклероза и ХСН широко известна. Так, на ранних стадиях ХСН активация РААС носит компенсаторный характер, однако дальнейшее увеличение преднагрузки и постнагрузки приводят к декомпенсации состояния.

Одним из механизмов развития электрической нестабильности сердца является окислительный стресс: ангиотензин II (АТ II) активирует эндотелиальную и миокардиальную НАДФН-оксидазу и стимулирует воспаление [20, 21]. Другим потенциальным проаритмогенным эффектом РААС является влияние на пассивные электрические свойства миокарда. Они включают в себя внутри- и внеклеточное сопротивление, электрическую ёмкость мембран и определяются структурными особенностями клеток (размер, форма, расположение кардиомиоцитов и фибробластов, объём внутриклеточного и внеклеточного компонентов, количество и расположение щелевых контактов) [22].

По данным Bahouth F, et al. (2010), наличие МР ассоциировано с ремоделированием и развитием электрической нестабильности миокарда предсердий, что проявляется увеличением риска фибрилляции предсердий (ФП) в постинфарктном периоде [23]. В исследование было включено 1920 пациентов с ИМ, из которых исключались лица с эпизодами ФП в анамнезе. Из них у 744 пациентов (38,8%) зарегистрирована лёгкая МР, и у 150 (7,8%) — умеренная или тяжёлая МР. Вновь возникающая ФП имела место у 51 (5,0%), 83 (11,2%) и 28 пациентов (18,7%) среди всех без МР, с лёгкой МР и умеренной/тяжёлой МР, соответственно ($p<0,001$). По данным многофакторного логистического регрессионного анализа, и лёгкая МР (ОР — 1,6; 95% ДИ — 1,1-2,3, $p=0,02$), и умеренная/тяжёлая МР (ОР — 2,1; 95% ДИ — 1,2-3,6,

$p=0,007$) оказались факторами риска развития ФП у пациентов с перенесенным ИМ. При этом, лёгкая МР обладала предсказательной значимостью только у пациентов с ФВ менее 45%.

ФП также может стать причиной возникновения ИМР. Тахисистолическая форма ФП влияет на МК путем изменения механики фиброзного кольца. При этом, остро теряется его свойство к пространственному сокращению и хронически происходит его расширение. Ряд исследований показал, что у пациентов с изолированной ФП отмечается широкая вариабельность тяжести недостаточности МК — от нулевой и минимальной недостаточности до тяжелой на фоне дилатации кольца [24].

Помимо лечения, рекомендованного пациентам с ИБС и ИМ в подострый и хронический периоды (антиагреганты, бета-адреноблокаторы, статины) [25], при наличии у пациента сниженной ФВ и МР необходимо назначение ряда других препаратов. Лекарственные средства для лечения ХСН и сниженной ФВ ЛЖ, доказавшие способность к снижению смертности и заболеваемости, можно разделить на две основные группы в зависимости от степени доказанности: препараты, применяемые у всех больных (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), бета-адреноблокаторы, ивабрадин, антагонисты минералокортикоидных рецепторов) и препараты, применяемые в особых клинических ситуациях (диуретики, сердечные гликозиды, антикоагулянты, омега-3-триглицериды) [26, 27].

Альдостерон способствует развитию фиброза миокарда, гипокалиемии и гипомagneмии, активации симпатoadренальной системы и подавлению активности парасимпатической нервной системы, нарушению функции барорецепторов. Описаны внепочечные эффекты альдостерона, заключающиеся в стимулировании развития фиброза артериальной стенки и миокарда [28]. Пространственная негомогенность миокарда или появление зон скопления коллагена и фибробластов (развитие фиброза) может приводить к изменению пассивных электрических свойств миокарда и электрической негомогенности миокарда [29, 30].

В клиническом исследовании Zannad F, et al. (2011) убедительно продемонстрировали, что добавление к стандартному лечению ХСН (бета-адреноблокаторы, иАПФ, БРА) антагонистов альдостерона способствует дополнительному снижению общей и сердечно-сосудистой смертности у пациентов с систолической дисфункцией ЛЖ и симптомами ХСН [31]. Другие авторы считают, что благоприятные эффекты этого класса препаратов опосредованы именно замедлением прогрессирования фиброза миокарда [28].

Применение диуретиков при ХСН исторически началось одним из самых первых (после инотропных

агентов) и оказалось настолько успешным, что этот класс причислен к необходимым лекарственным средствам в лечении ХСН. Неэтичность отмены диуретиков у пациентов с ХСН для изучения их эффективности явилась причиной минимальной их доказательной базы. Петлевые диуретики, включающие в себя фуросемид, торасемид и другие агенты, являются необходимыми для симптоматического лечения ХСН [32].

Торасемид и фуросемид обладают различными фармакокинетическими свойствами: первый имеет более длительное время полувыведения, длительное время действия и большую биодоступность [33]. В то же время, некоторые данные свидетельствуют в пользу наличия у торасемида иных фармакодинамических свойств, помимо эффектов петлевого диуретика. Данные о возможном взаимодействии торасемида с минералокортикоидными рецепторами получены в исследовании Harada K, et al. (2009), результаты которого показали, что уровень норадреналина плазмы повышался при использовании петлевого диуретика азосемида и оставался неизменным на фоне лечения торасемидом, в то время как уровень альдостерона плазмы уменьшался на фоне приёма торасемида [34].

Диуретический профиль торасемида эквивалентен профилю комбинации петлевого диуретика фуросемида и антагониста альдостерона спиронолактона [35]. Точный механизм действия торасемида до конца не изучен, продолжаются исследования, посвящённые этой проблеме. Работая с клеточной линией H9C2 (зародышевые кардиомиоциты желудочков крысы), исследователи Gravez B, et al. (2013) показали, что торасемид не проявляет свойств, характерных для спиронолактона [33]. Он не модифицировал транслокацию минералокортикоидных рецепторов в ядро и не влиял на активацию внутриклеточных каскадов и экспрессию генов, регулируемых альдостероном (Sgk-1, PAI-1, Orosomucoid-1, Rgs-2, Serpina-3, Tenascin-X) при связывании альдостерона с рецептором. Следует отметить, что спиронолактон не является классическим конкурентным антагонистом минералокортикоидных рецепторов, а, связываясь с рецептором, изменяет его конформацию и нарушает процессы ко-активации [36, 37]. Антифибротические эффекты торасемида у пациентов с ХСН могут быть объяснены его способностью влиять на различные этапы синтеза коллагена (подавление активности протеиназы коллагена I типа, уменьшение экспрессии лизил-оксидазы, замедление “сшивания” коллагена) [38, 39].

Добавление к лечению иАПФ торасемида препятствует подавлению симпатических воздействий на сердце и его ремоделированию [40]. Шугушев Х. Х. и др. (2010) сопоставили эффекты петлевых диуретиков фуросемида и торасемида на параметры вари-

бельности ритма сердца, а также оценили частоту развития нарушений ритма сердца у данных пациентов. В исследование включено 107 пациентов с застойной ХСН (III-IV функционального класса (ФК)). На фоне проведения диуретической терапии на 10-й день отмечены сходные изменения клинических показателей (уменьшение застойных явлений, улучшение ФК). В то же время, у пациентов, получавших фуросемид, отмечено уменьшение значений временных показателей, характеризующих общую вариабельность ритма сердца и активность парасимпатической нервной системы. Напротив, на фоне лечения торасемидом отмечено увеличение указанных показателей. При анализе частоты нарушений ритма сердца также выявлены неблагоприятные эффекты фуросемида: зарегистрировано увеличение количества одиночных наджелудочковых и желудочковых экстрасистол и, что более важно, увеличение частоты желудочковых нарушений ритма высоких градаций: количество политопных желудочковых экстрасистол возросло с $58,7 \pm 10,6$ /сут. до $453,5 \pm 23,5$ /сут., парных — с $45,2 \pm 5,1$ /сут. до $98,8 \pm 15,4$ /сут. Лечение торасемидом, напротив, было ассоциировано с уменьшением количества одиночных монотопных желудочковых экстрасистол (с $1763,6 \pm 238,56$ /сут., до $638,1 \pm 22,5$ /сут.), политопных желудочковых экстрасистол (с $624,5 \pm 12,4$ /сут. до $186,3 \pm 7,2$ /сут.), а также парных желудочковых экстрасистол (с $114,1 \pm 23,0$ /сут. до $36,0 \pm 5,3$ /сут.) [41].

Большинство исследований, показавших эффективность торасемида во вторичной профилактике ХСН, выполнены с применением не пролонгированной формы торасемида. В то же время, разработка пролонгированной формы торасемида в большей степени отвечает задачам лечения ХСН, а именно замедлению прогрессирования заболевания и уменьшению риска внезапной сердечной смерти. Преимущества лечения торасемидом пролонгированного высвобождения заключаются в более плавном мочегонном эффекте, что, несомненно, важно в плане переносимости лечения и особенно актуально для больных ХСН, большей частоты достижения целевых значений артериального давления у пациентов с АГ, а также замедления ремоделирования миокарда (уменьшение конечного систолического объема и индекса массы миокарда ЛЖ) [42, 43].

Целью исследования TORAFIC послужило изучение эффектов лечения пролонгированной формой торасемида в отношении ремоделирования миокарда у пациентов с ХСН. В исследование включено 155 больных ХСН II-IV ФК, рандомизированных в группы, получавшие помимо стандартной терапии ХСН лечение пролонгированной формой торасемида 10-40 мг/сут. (n=77) или фуросемидом 40-160 мг/сут. (n=78) в течение восьми месяцев. Следует отметить большую долю пациентов с умеренными клиниче-

скими проявлениями ХСН (II ФК) в обеих группах (96,1% группы торасемида и 89,7% группы фуросемида), а также большую долю пациентов с ХСН на фоне сохраненной сократительной функции сердца (ФВ более 40%). В качестве маркера фиброза миокарда была выбрана сывороточная концентрация N-концевого фрагмента проколлагена I типа. Кроме этого, оценивали выраженность клинических симптомов ХСН, изменения ЭКГ и ЭхоКГ, артериального давления, концентрацию N-концевого фрагмента натрийуретического пептида, а также клинические исходы и частоту осложнений лечения. На момент окончания исследования не было выявлено различий в содержании N-концевого фрагмента проколлагена I типа в обеих группах (97,7 мкг/л в группе торасемида пролонгированного действия против 98,6 мкг/л в группе фуросемида, $p=0,73$). Значимых межгрупповых различий других изучаемых параметров также получено не было [44, 45].

Торасемид отличается также минимальной ототоксичностью и отсутствием «феномена рикошета». Результаты российского многоцентрового рандомизированного исследования ДУЭЛЬ-ХСН (Диуретическая терапия эффективными дозами пероральных диуретиков торасемида (диувера) и фуросемида в лечении больных с обострением ХСН) показали, что лечение торасемидом было ассоциировано с большей скоростью достижения компенсации состояния при ХСН II-IV ФК и большей безопасностью (частота развития гипокалиемии была ниже на фоне лечения торасемидом) [46]. Другие авторы отмечают также удовлетворительную переносимость лечения пролонгированной формой торасемида в сравнении с фуросемидом, частота зарегистрированных побочных эффектов в группах составила 57,4% и 58,4%, соответственно, серьезных побочных эффектов и смерти зарегистрировано не было. К частым побочным эффектам (частота более 5%) относились синкопальные состояния (5,2%) у получавших торасемид пациентов и бронхит (5,1%) у получавших фуросемид пациентов. Побочные эффекты, ассоциированные с проводимым лечением, зарегистрированы у восьми получавших торасемид пациентов (по одному случаю развития сахарного диабета, гиперурикемии, гипокалиемии, головокружения, обморока, боли в животе, астении и артериальной гипотонии) и у пятерых получавших фуросемид пациентов (по одному случаю нарушения равновесия, головокружения, артрита, учащенного мочеиспускания и императивных позывов к мочеиспусканию; два случая артериальной гипотонии) [47].

Таким образом, экспертами признана необходимость хирургической коррекции выраженной симптоматической митральной регургитации даже при относительной недостаточности митрального клапана, в т.ч. с применением малоинвазивных методик

и ресинхронизирующей терапии [26, 27]. В то же время продолжают споры о необходимости хирургической коррекции умеренной МР. Обязательным является назначение оптимальной медикаментозной терапии при ИМР в соответствии с рекомендациями по лечению ХСН [7]. При этом представители медицинского сообщества отмечают необходимость перемещения акцента применения петлевых диуретиков при ХСН с фуросемида на торасемид [47]. Обладая достаточно длительным периодом полувыведения, торасемид оказывает более продолжительное натрийуретическое и диуретическое, а также антигипертензивное действие по сравнению с дру-

гими петлевыми диуретиками. Это свойство крайне важно, поскольку с ним связано уменьшение риска рикошетной гиперактивации нейрогормональной системы [43].

У бессимптомных пациентов с хронической ИМР нет общепринятой медикаментозной терапии, что побуждает к проведению научных исследований в разработке этого вопроса. Изучение эффективности и безопасности торасемида у отдельных категорий пациентов, в частности у пациентов с перенесённым ИМ и развитием ИМР и ХСН, будет способствовать расширению области применения этого препарата и снижению заболеваемости и смертности.

Литература

- 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal* 2017; 00: 1-66. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx393.
- Chernyavskiy AM, Ruzmatov TM, Efendiev VU, et al. Mechanisms of ischemic mitral insufficiency. *Serdtshe* 2015; 14 (2): 85-9. (In Russ.) Чернявский А. М., Рузатов Т. М., Эфендиев В. У. и др. Механизмы формирования ишемической митральной недостаточности. *Сердце* 2015; 14 (2): 85-9. DOI: 10.18087/rhj.2015.2.1998.
- Grigioni F, Branzi A. Management of asymptomatic mitral regurgitation. *Heart* 2010; 96 (23): 1938-45. DOI: 10.1136/hrt.2009.184309.
- Kwon DH, Kusunose K, Obuchowski NA, et al. Predictors and prognostic impact of progressive ischemic mitral regurgitation in patients with advanced ischemic cardiomyopathy: a multi-modality study. *Circ Cardiovasc Imaging* 2016; 9: e004577. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.115.004577.
- Larina VN, Alekhin MN, Bart BYa. The syndrome of mitral regurgitation in patients with chronic heart failure. *Cardiologia* 2009; 49 (11): 77-80. (In Russ.) Ларина В. Н., Алехин М. Н., Барт Б. Я. Синдром функциональной митральной регургитации у больных с хронической сердечной недостаточностью. *Кардиология* 2009; 49 (11): 77-80.
- Najm HK, Arifi AA, Omron AS, et al. Moderate ischemic mitral regurgitation: Is there a case for early intervention? *J of the Saudi Heart Association* 2010; 22: 115-9.
- 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J* 2017; 38 (36)-(21): 2739-91. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx391.
- Silbiger JJ. Anatomy, mechanics, and pathophysiology of the mitral annulus. *Am. Heart J.* 2012; 164(2): 163-76. DOI: 10.1016/j.ahj.2012.05.014.
- Lima S, Ferreira A, Andrade MJ, et al. Inferior and inferior-lateral location of left ventricular dyssynergy after myocardial infarction begets ischemic mitral regurgitation. *Rev Port Cardiol* 2009; 28 (11): 1191-200.
- Zhelnov VV, Andreeva NV, Shcheglova IM, et al. Mitral valve remodeling in patients with acute myocardial infarction and ischemic mitral regurgitation. *Cardiologia* 2010; 50 (11): 12-6. (In Russ.) Желнов В. В., Андреева Н. В., Щеглова Ю. М. и др. Ремоделирование митрального клапана у больных острым инфарктом миокарда с ишемической митральной регургитацией. *Кардиология* 2010; 50 (11): 12-6.
- Milano CA, Daneshmand MA, Rankin JS, et al. Survival prognosis and surgical management of ischemic mitral regurgitation. *Ann Thorac Surg* 2008; 86: 735-44. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2008.05.017.
- Javier I, Perez L, Carlos J, et al. Mitral regurgitation and non-ST-segment elevation acute myocardial infarction: long-term prognosis. *Rev Esp Cardiol.* 2009; 62 (11): 1267-75. DOI: 10.1016/S1885-5857(09)73354-7.
- Meris A, Amigoni M, Verma A, et al. Mechanisms and predictors of mitral regurgitation after high-risk myocardial infarction. *J Am Soc Echocardiogr* 2012; 25 (5): 535-42. DOI: 10.1016/J.Echo.2012.01.006.
- Deja MA, Janusiewicz P, Gruszczynska K, et al Mechanisms of functional mitral regurgitation in cardiomyopathy secondary to anterior infarction. *Eur J of Cardio-thorac Surg* 2014; 45 (6): 1089-96. DOI: 10.1093/ejcts/ezt660.
- Yosefy C, Beerli R, Guerrero JL, et al. Mitral regurgitation after anteroapical myocardial infarction: new mechanistic insights. *Circulation* 2011; 123 (14): 1529-36. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.977843.
- Kuznetsov VA, Yaroslavskaya EI, Krinochkin DV, et al. Chronic mitral regurgitation in postmyocardial infarction patients: gender differences. *Cardiologia*. 2015; 55 (2): 60-4. (In Russ.) Кузнецов В. А., Ярославская Е. И., Криночкин Д. В. и др. Хроническая митральная регургитация у больных постинфарктным кардиосклерозом: гендерные различия. *Кардиология* 2015; 55 (2): 60-4. DOI: 10.18565/cardio.2015.2.60-64.
- Soleimani M, Khazalpour M, Cheng G, et al. Moderate mitral regurgitation accelerates left ventricular remodeling after posterolateral myocardial infarction. *Ann Thorac Surg* 2011; 92(5): 1614-20. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2011.05.117.
- Bursi F, Enriquez-Sarano M, Nkomo VT, et al. Heart failure and death after myocardial infarction in the community: the emerging role of mitral regurgitation. *Circulation* 2005; 111 (3): 295-301. DOI: 10.1161/01.CIR.0000151097.30779.04.
- Schmieder RE, Hilgers KF, Schlaich MP, et al. Renin-angiotensin system and cardiovascular risk. *Lancet* 2007; 369: 1208-19. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)60242-6.
- Volpe M. Should all patients at high cardiovascular risk receive renin-angiotensin system blockers? *QJM* 2012; 105 (1): 11-27. DOI: 10.1093/qjmed/hcr190.
- Paul J, John S, Jos F, et al. Modulation of reactive oxygen species and collagen synthesis by angiotensin II in cardiac fibroblasts. *The Open Hypertension J* 2011; 4: 1-17. DOI: 10.2174 / 1876526201104010001.
- Dhein S, Seidel T, Salameh A, et al. Remodeling of cardiac passive electrical properties and susceptibility to ventricular and atrial arrhythmias. *Frontiers in Physiol* 2014; 5: 424. DOI: 10.3389/fphys.2014.00424.
- Bahouth F, Mutlak D, Furman M, et al. Relationship of functional mitral regurgitation to new-onset atrial fibrillation in acute myocardial infarction. *Heart* 2010; 96 (9): 683-8. DOI: 10.1136/hrt.2009.183822.
- Bokeria LA, Klimchuk MY. Mitral regurgitation in patients with atrial fibrillation. Current state of the problem, approaches to diagnosis and complex surgical treatment. *Annaly arhythmologii* 2015; 12 (4): 201-13. (In Russ.) Бокерия Л. А., Климух М. Я. Недостаточность митрального клапана у пациентов с фибрилляцией предсердий. Современное состояние проблемы, подход к диагностике и комплексному хирургическому лечению. *Анналы аритмологии* 2015; 12 (4): 201-13. DOI: 10.15275/annaritm.2015.4.2.
- 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2017; 00: 1-66. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx393.
- 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). *Russ J Cardiol* 2017; 1 (141): 7-81. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-1-7-81.
- Diagnostics and treatment of chronic heart failure. National guidelines. *Serdtshechnajz nedostatochnost* 2013; 14 (7): 379-472. (In Russ.) Национальные рекомендации ОССН, ПКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвёртый пересмотр). *Сердечная недостаточность* 2013; 14 (7): 379-472.
- Messaoudi S, Azibani F, Delcayre C, et al. Aldosterone, mineralocorticoid receptor, and heart failure. *Mol Cell Endocrinol* 2012; 350: 266-72. DOI: 10.1016/j.mce.2011.06.038.
- Drapkina OM, Emelyanov IM. Fibrosis and atrial fibrillation — mechanisms and treatment. *Arterial Hypertension* 2013; 19 (6): 487-94. (In Russ.) Драпкина О. М., Емельянов А. В. Фиброз и фибрилляция предсердий — механизмы и лечение. *Артериальная гипертензия* 2013; 19 (6): 487-94. DOI: 10.18705/1607-419X-2013-19-6-487-494.
- Weber KT, Sun Y, Bhattacharya SK, et al. Myofibroblast mediated mechanisms of pathological remodeling of the heart. *Nat Rev Cardiol* 2013; 10 (1): 15-26. DOI: 10.1038/nrcardio.2012.158.
- Zannad F, McMurray JJ, Krum H, et al. EMPHASIS-HF Study Group. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *New N Engl J Med* 2011; 364 (1): 11-21. DOI: 10.1056/NEJMoa1009492.
- Kurlykina NV, Seredenina EM, Orlova YaA. Modern aspects of the application of loop diuretics in heart failure. *Terapevticheskiy arkhiv* 2017; 89 (9): 115-9. (In Russ.) Курлыкина Н. В., Середенина Е. М., Орлова Я. А. Терапевтический архив 2017; 89 (9): 115-9. DOI: 10.17116/terarkh2017899115-119.

33. Gravez B, Tarjus A, Jimenez-Canino R, et al. The diuretic torasemide does not prevent aldosterone-mediated mineralocorticoid receptor activation in cardiomyocytes. *PLOS ONE* 2013; 8 (9): 1-8. DOI: 10.1371/journal.pone.0073737.
34. Harada K, Izawa H, Nishizawa T, et al. Beneficial effects of torasemide on systolic wall stress and sympathetic nervous activity in asymptomatic or mildly symptomatic patients with heart failure: comparison with azosemide. *J Cardiovasc Pharmacol* 2009; 53: 468-73. DOI: 10.1097/FJC.0b013e3181a717f7.
35. Kido H, Ohtaki Y. Torasemide (LUPRAC): a review of its pharmacological and clinical profile. *Nippon Yakurigaku Zasshi* 2001; 118 (2): 97-105.
36. Mihailidou AS, Loan Le TY, Mardini M, et al. Glucocorticoids activate cardiac mineralocorticoid receptors during experimental myocardial infarction. *Hypertension* 2009; 54 (6): 1306-12. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.136242.
37. Stier CT. Mineralocorticoid receptors in myocardial infarction. *Hypertension* 2009; 54: 1211-2. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.140384.
38. López B, Querejeta R, González A, et al. Impact of treatment on myocardial lysyl oxidase expression and collagen cross-linking in patients with heart failure. *Hypertension* 2009; 53 (2): 236-42. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.125278.
39. Ageev FT, Zhubrina ES, Gilyarevskiy SR, et al. Comparative effectiveness and safety of long-term use of torasemide in patients with compensated heart failure. Influence on myocardial fibrosis markers. *Serdechnaya nedostatochnost*. 2013; 14 (2): 55-62. (In Russ.) Ageev Ф. Т., Жубрина Е. С., Гиляревский С. Р. и др. Сравнительная эффективность и безопасность длительного применения торасемида у больных с компенсированной сердечной недостаточностью. Влияние на маркеры фиброза миокарда. *Сердечная недостаточность*. 2013; 14 (2): 55-62. DOI: 10.18087/rhfj.2013.2.1801i.
40. Kobalava JD, Kiyakbaev GK. Ways to optimize diuretics therapy for long-term chronic congestive heart failure is a place torasemide extended release. *Cardiologiya* 2014; 4: 69-77. (In Russ.) Кобалава Ж. Д., Киякбаев Г. К. Пути оптимизации диуретической терапии при застойной хронической сердечной недостаточности — место торасемида пролонгированного высвобождения. *Кардиология* 2014; 4: 69-77. DOI: 10.18565/cardio.2014.4.69-77.
41. Shugushev NN, Gaeva AA. Effect of furosemide and torasemide on heart rate variability and ventricular rhythm disorders in patients with chronic heart failure complicating ischemic heart disease: comparative nonrandomized study. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2010; 6 (4): 513-7. (In Russ.) Шугушев Н. Н., Гаева А. А. Влияние фуросемида и торасемида на вариабельность сердечного ритма и желудочковые аритмии у больных с хронической сердечной недостаточностью, осложнившей течение ишемической болезни сердца: сравнительное нерандомизированное исследование. *РФК* 2010; 6 (4): 513-7. DOI: 10.20996/1819-6446-2010-6-4-513-517.
42. Evdokimova AG. Features of application of torasemide in the practice of the therapist. *Spravochnik polyclinicheskogo vracha* 2017; 4: 26-31. (In Russ.) Евдокимова А. Г. Особенности применения торасемида в практике терапевта. *Справочник поликлинического врача* 2017; 4: 26-31.
43. Zhirov IV, Goryunova TV, Osmolovskaya UF, et al. Prolonged-Release torasemide in patients with chronic heart failure. *Effective pharmacotherapy* 2014; 25: 18-23. (In Russ.) Жиров И. В., Горюнова Т. В., Осмоловская Ю. Ф. и др. Торасемид пролонгированного высвобождения у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Эффективная фармакотерапия* 2014; 25: 18-23.
44. Diez J, Coca A, de Teresa E, et al. TORAFIC study protocol: torasemide prolonged release versus furosemide in patients with chronic heart failure. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2009; 7 (8): 897-904. DOI: 10.1586/erc.09.74.
45. The TORAFIC Investigators Group. Effects of prolonged-release torasemide versus furosemide on myocardial fibrosis in hypertensive patients with chronic heart failure: a randomized, blinded-end point, active-controlled study. *Clin Ther* 2011; 33 (9): 1204-13. DOI: 10.1016/j.clinthera.2011.08.006.
46. Mareev VYu, Vygodin VA, Belenkov YuN. Diuretic therapy with effective doses of oral diuretics torasemide (Diuver) and furosemide in the treatment of patients with exacerbation of chronic heart failure (DUEL-CHF). *Heart Failure* 2011; 1: 3-10. (In Russ.) Мареев В. Ю., Выгодин В. А., Беленков Ю. Н. Диуретическая терапия эффективными дозами пероральных диуретиков торасемида (диувера) и фуросемида в лечении больных с обострением хронической сердечной недостаточности (ДУЭЛЬ-ХСН). *Сердечная недостаточность* 2011; 12 (3): 3-10.
47. Irkin OI. Application of loop diuretics: could be the first-line drug torasemide? *Zdorovye Ukraini* 2013; 5: 61. (In Russ.) Иркин О. И. Применение петлевых диуретиков: может ли торасемид быть препаратом первой линии? *Здоровье Украины* 2013; 5: 61.

РЕКОМЕНДАЦИИ ЕОК ПО ВЕДЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST 2017

Рабочая группа по ведению пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST Европейского общества кардиологов (ЕОК)

Авторы/Члены рабочей группы: Borja Ibanez* (Председатель) (Испания), Stefan James* (Председатель) (Швеция), Stefan Agewall (Норвегия), Manuel J. Antunes (Португалия), Chiara Bucciarelli-Ducci (Великобритания), Héctor Bueno (Испания), Alida L. P. Saforio (Италия), Filippo Crea (Италия), John A. Goudevenos (Греция), Sigrun Halvorsen (Норвегия), Gerhard Hindricks (Германия), Adnan Kastrati (Германия), Mattie J. Lenzen (Нидерланды), Eva Prescott (Дания), Marco Roffi (Швейцария), Marco Valgimigli (Швейцария), Christoph Varenhorst (Швеция), Pascal Vranckx (Бельгия), Petr Widimsky (Чешская Республика).

Рецензенты: Jean-Philippe Collet (Координатор КПП) (Франция), Steen Dalby Kristensen (Координатор КПП) (Дания), Victor Aboyans (Франция), Andreas Vaumbach (Великобритания), Raffaele Bugiardini (Италия), Ioan Mircea Coman (Румыния), Victoria Delgado (Нидерланды), Donna Fitzsimons (Великобритания), Oliver Gaemperli (Швейцария), Anthony H. Gershlick (Великобритания), Stephan Gielen (Германия), Veli-Pekka Harjola (Финляндия), Hugo A. Katus (Германия), Juhani Knuuti (Финляндия), Philippe Kolh (Бельгия), Christophe Leclercq (Франция), Gregory Y. H. Lip (Великобритания), Joao Morais (Португалия), Aleksandar N. Neskovic (Сербия), Franz-Josef Neumann (Германия), Alexander Niessner (Австрия), Massimo Francesco Piepoli (Италия), Dimitrios J. Richter (Франция), Evgeny Shlyakhto (Российская Федерация), Iain A. Simpson (Великобритания), Ph. Gabriel Steg (Франция), Christian Juhl Terkelsen (Дания), Kristian Thygesen (Дания), Stephan Windecker (Швейцария), Jose Luis Zamorano (Испания), Uwe Zeumer (Германия).

Декларации конфликта интересов всех экспертов, участвовавших в разработке настоящих рекомендаций, доступны на сайте ESC <http://www.escardio.org/guidelines>

*Авторы, ответственные за переписку: оба Председателя внесли одинаковый вклад при написании настоящих рекомендаций: Borja Ibanez, Director Clinical Research, Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares Carlos III (CNIC), Melchor Fernández Almagro 3, 28029 Madrid, Spain; Department of Cardiology, IIS-Fundación Jiménez Díaz University Hospital, Madrid, Spain; and CIBERCV, Spain. Tel: þ3491453.12.00 (ext: 4302), Fax: þ3491453.12.45, E-mail: bibanez@cnic.es or bibanez@fjd.es. Stefan James, Professor of Cardiology, Department of Medical Sciences, Scientific Director UCR, Uppsala University and Sr. Interventional Cardiologist, Department of Cardiology Uppsala University Hospital UCR Uppsala Clinical Research Center Dag Hammarskjölds väg 14B SE-75237 Uppsala, Sweden. Tel: þ46705944404, Email: stefan.james@ucr.uu.se

Рецензенты Комитета ЕОК по клиническим рекомендациям и Национальных кардиологических обществ перечислены в Приложении.

В подготовке данных рекомендаций приняли участие следующие подразделения ESC:

Ассоциации ESC: Ассоциация специалистов по острой сердечно-сосудистой помощи (Acute Cardiovascular Care Association; ACCA), Европейская ассоциация по превентивной кардиологии (European Association of Preventive Cardiology; EAPC), Европейская ассоциация специалистов по методам визуализации сердечно-сосудистой системы (European Association of Cardiovascular Imaging; EACVI), Европейская Ассоциация по чрескожным коронарным вмешательствам (European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions; EAPCI), Европейская Ассоциация по сердечному ритму (European Heart Rhythm Association; EHRA), Ассоциация специалистов по сердечной недостаточности (Heart Failure Association; HFA).

Советы ESC: Council on Cardiovascular Nursing and Allied Professions (CCNAP), Council for Cardiology Practice (CCP), Council on Cardiovascular Primary Care (CCPC).

Рабочие группы ESC: Фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний, Сердечно-сосудистая хирургия, Сосудистая Патофизиология и Микроциркуляция, Заболевания миокарда и перикарда, Периферийная циркуляция, Тромбоз.

Содержание данных рекомендаций, подготовленных Европейским Обществом Кардиологов (European Society of Cardiology, ESC) опубликовано исключительно для использования в личных и образовательных целях. Не допускается коммерческое использование содержания рекомендаций. Рекомендации ESC не могут быть переведены на другие языки, либо воспроизведены, полностью

или частично, без письменного согласия ESC. Письменная заявка для получения разрешения должна быть направлена в Oxford University Press — организацию, издающую European Heart Journal и официально уполномоченную ESC, рассматривать подобные заявки (journals.permission@oxfordjournals.org).

Отказ от ответственности. Рекомендации ESC отражают взгляды ESC и основаны на тщательном анализе научных данных, доступных во время подготовки данных рекомендаций. ESC не несет ответственности в случае противоречий, расхождений и/или неоднозначных моментов между данными рекомендациями и любыми другими официальными рекомендациями или руководствами, изданными действующими организациями здравоохранения, в особенности в отношении правильного использования стратегий медицинского обслуживания и лечения. Медицинским работникам следует придерживаться данных рекомендаций в процессе принятия клинических решений. В то же время, рекомендации не могут заменить личную ответственность медицинских работников при принятии клинических решений с учетом индивидуальных особенностей и предпочтений пациентов и, при необходимости, предпочтений их опекунов и попечителей. Рекомендации ESC не освобождают медицинских работников от ответственности за тщательное ознакомление с соответствующими официальными обновленными и рекомендациями или руководящими принципами, подготовленными компетентными органами здравоохранения, для применения персонализированного подхода при лечении каждого пациента в свете научно принятых данных в соответствии с этическими и профессиональными обязательствами. Медицинские работники также несут ответственность в отношении дополнительной проверки всех надлежащих требований и правил перед назначением лекарственных средств и использованием медицинского оборудования.

© Европейское Общество Кардиологов (European Society of Cardiology, ESC) 2017. Все права защищены. Заявки на перевод и воспроизведение содержания рекомендаций следует направлять по электронной почте: journals.permissions@oup.com

Российский кардиологический журнал 2018; 23 (5): 103–158
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-5-103-158>

Ключевые слова: рекомендации, острый коронарный синдром, острый инфаркт миокарда, антиромботическая терапия, антиромботик, скорая медицинская помощь, доказательства, фибринолизис, ишемическая болезнь сердца, первичное чрескожное коронарное вмешательство, показатели качества, ИМБОКА, реперфузионная терапия, оценка риска, вторичная профилактика, подъем сегмента ST.

Оригинальная публикация: Eur Heart J (2018) 39 (38): 119-177. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx393.

Научное редактирование перевода: член-корр. РАН, д.м.н., профессор Барбараш О.Л.

Адаптированный перевод на русский язык: Аникеева Е.С., Кочергина А.М., Кочергин Н.А.

2017 ESC GUIDELINES FOR THE MANAGEMENT OF ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION IN PATIENTS PRESENTING WITH ST-SEGMENT ELEVATION

The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC)

Russ J Cardiol 2018; 23 (5): 103–158

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-5-103-158>

Fibrinolysis, Ischaemic heart disease, Primary percutaneous coronary intervention, Quality indicators, MINOCA, Reperfusion therapy, Risk assessment, Secondary prevention, ST-segment elevation.

Key words: Guidelines, Acute coronary syndromes, Acute myocardial infarction, Antithrombotic therapy, Antithrombotics, Emergency medical system, Evidence,

Оглавление

Сокращения и условные обозначения.....	106
1. Предисловие.....	107
2. Введение.....	109
2.1. Определение острого инфаркта миокарда	109
2.2. Эпидемиология инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST.....	109
3. Что нового в версии 2017 года?.....	110
4. Экстренная медицинская помощь	111
4.1. Первичный диагноз.....	111
4.2. Купирование ангинозной боли, одышки и снижение тревожности	113
4.3. Остановка сердца	113
4.4. Маршрутизация пациентов.....	114
4.4.1. Временные задержки	114
4.4.2. Скорая медицинская помощь	115
4.4.3. Организация сетей по лечению пациентов с ИМпСТ	116
4.4.3.1. Врачи-терапевты.....	116
5. Реперфузионная терапия	117
5.1. Выбор реперфузионной стратегии	117
5.2. Первичное чрескожное коронарное вмешательство и вспомогательная терапия	120
5.2.1. Особенности выполнения первичного ЧКВ	120
5.2.1.1. Доступ	120
5.2.1.2. Стентирование при первичном ЧКВ.....	120
5.2.1.3. Аспирация тромба	121
5.2.1.4. Многососудистая коронарная реваскуляризация.....	121
5.2.1.5. Внутриаортальная баллонная контрпульсация	122
5.2.2. Медикаментозная терапия во время вмешательства	122
5.2.2.1. Ингибирование тромбоцитов	122
5.2.2.2. Антикоагуляция.....	124
5.2.2.3. Терапия для уменьшения размера инфаркта и МСО	125
5.3. Тромболитическая и фармакоинвазивная стратегия	126
5.3.1. Преимущества и показания к тромболитическому лечению.....	126
5.3.2. Догоспитальный тромболитический лечение	126
5.3.3. КАГ и ЧКВ после тромболитического лечения (фармакоинвазивная стратегия)	127
5.3.4. Сравнение тромболитических препаратов.....	128
5.3.5. Дополнительная антиагрегантная и антикоагулянтная терапия	128
5.3.6. Осложнения тромболитического лечения	129
5.3.7. Противопоказания к тромболитической терапии	129
5.4. Операция аортокоронарного шунтирования	129
6. Ведение в течение госпитализации и при выписке.....	130
6.1. Отделение неотложной помощи/интенсивной терапии	130
6.2. Мониторинг	130

6.3. Амбулаторный этап.....	130
6.4. Продолжительность госпитализации	130
6.5. Специальные подгруппы пациентов	131
6.5.1. Пациенты, принимающие оральные антикоагулянты.....	131
6.5.2. Пожилые пациенты	131
6.5.3. Почечная дисфункция.....	132
6.5.4. Пациенты без реперфузии	133
6.5.5. Пациенты с диабетом	134
6.6. Оценка риска.....	134
6.6.1. Оценка клинического риска	134
6.6.2. Неинвазивная визуализация в управлении и стратификации риска.....	135
7. Терапия при ИМпST.....	136
7.1. Изменения образа жизни и контроль факторов риска	136
7.1.1. Отказ от курения.....	136
7.1.2. Диета, алкоголь и контроль веса	136
7.1.3. Кардиореабилитация.....	136
7.1.4. Возвращение к труду.....	137
7.1.5. Контроль АД.....	137
7.1.6. Приверженность к лечению	137
7.2. Антиромбоцитарная терапия	137
7.2.1. Аспирин	138
7.2.2. Продолжительность ДАТ и комбинации антиромбоцитарных препаратов.....	138
7.3. Бета-блокаторы	139
7.3.1. Внутривенное введение бета-блокаторов	139
7.3.2. Лечение бета-блокаторами в раннем и отдаленном периоде	139
7.4. Липидснижающая терапия.....	140
7.5. Нитраты	141
7.6. Антагонисты кальция.....	141
7.7. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и блокаторы рецепторов ангиотензина II	141
7.8. Минералокортикоиды/антагонисты рецепторов альдостерона	141
8. Осложнения ИМпST.....	144
8.1. Миокардиальная дисфункция	144
8.1.1. Дисфункция ЛЖ.....	144
8.1.2. Вовлечение ПЖ.....	144
8.2. Сердечная недостаточность.....	144
8.2.1. Клинические симптомы	144
8.2.2. Лечение	144
8.2.2.1. Коррекция гипотонии	146
8.2.2.2. Лечение кардиогенного шока.....	146
8.3. Лечение нарушений ритма и проводящих путей в острой фазе.....	147
8.3.1. Наджелудочковые аритмии.....	147
8.3.2. Желудочковые нарушения ритма.....	148
8.3.3. Синусовая брадикардия и АВ-блокада	149
8.4. Разрывы миокарда	149
8.4.1. Разрыв свободной стенки миокарда	150
8.4.2. Разрыв межжелудочковой перегородки.....	150
8.4.3. Отрывы сосочковых мышц.....	150
8.5. Перикардит	150
8.5.1. Ранний и поздний инфаркт-ассоциированный перикардит (Синдром Дресслера)	150
8.5.2. Экссудативный перикардит	150
9. ИМ без обструктивного поражения коронарных артерий	150
10. Оценка качества оказания помощи.....	150
11. Пробелы в доказательной базе и направления дальнейших исследований.	153
12. Ключевые положения.....	154
13. Сводная таблица рекомендаций	155
14. Онлайн-приложения	157
15. Приложение	157
Список литературы	158

Сокращения и условные обозначения

Сообщества и организации

ACCA — (Acute Cardiovascular Care Association) Американская ассоциация сердца
 CCNAP — Council on Cardiovascular Nursing and Allied Professions
 CCP — Council for Cardiology Practice
 EACVI — (European Association of Cardiovascular Imaging)
 Европейская ассоциация специалистов по методам визуализации сердечно-сосудистой системы
 EAPC — (European Association of Preventive Cardiology)
 Европейская ассоциация по превентивной кардиологии
 EAPCI — (European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions) Европейская Ассоциация по чрескожным коронарным вмешательствам
 EHRA — (European Heart Rhythm Association) Европейская Ассоциация по сердечному ритму
 HFA — (Heart Failure Association) Ассоциация специалистов по сердечной недостаточности
 ЕОК — Европейское общество кардиологов

Клинические исследования, программы, регистры

ALBATROSS — Aldosterone Lethal effects Blockade in Acute myocardial infarction Treated with or without Reperfusion to improve Outcome and Survival at Six months follow-up
 ASSENT 3 — Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic 3
 ATLANTIC — Administration of Ticagrelor in the Cath Lab or in the Ambulance for New ST Elevation Myocardial Infarction to Open the Coronary Artery
 ATLAS ACS 2—TIMI 51 — Anti-Xa Therapy to Lower cardiovascular events in Addition to Standard therapy in subjects with Acute Coronary Syndrome—Thrombolysis In Myocardial Infarction 51
 ATOLL — Acute myocardial infarction Treated with primary angioplasty and intravenous enoxaparin or unfractionated heparin to Lower ischaemic and bleeding events at short- and Long-term follow-up
 CAPITAL AMI — Combined Angioplasty and Pharmacological Intervention versus Thrombolytics Alone in Acute Myocardial Infarction
 CHA₂DS₂-VASc — Cardiac failure, Hypertension, Age ≥75 (Doubled), Diabetes, Stroke (Doubled) — VAScular disease, Age 65-74 and Sex category (Female)
 COMFORTABLEAMI — Effect of biolimus-eluting stents with biodegradable polymer vs. bare-metal stents on cardiovascular events among patients with acute myocardial infarction trial;
 Compare-Acute — Comparison Between FFR Guided Revascularization Versus Conventional Strategy in Acute STEMI Patients With Multivessel disease trial
 CRISP AMI — Counterpulsation to Reduce Infarct Size Pre-PCI-Acute Myocardial Infarction CT computed tomography
 CURRENT-OASIS 7 — The Clopidogrel and aspirin Optimal Dose usage to reduce recurrent events — Seventh organization to assess strategies in ischaemic syndromes
 CvLPRIT — Complete Versus Lesion-Only Primary PCI Trial
 DANAMI — DANish Study of Optimal Acute Treatment of Patients with ST-segment Elevation Myocardial Infarction
 DANAMI 3-DEFER — DANAMI 3 — Deferred versus conventional stent implantation in patients with ST-segment elevation myocardial infarction
 DANAMI-3-PRIMULTI — DANAMI 3 — Complete revascularization versus treatment of the culprit lesion only in patients with ST-segment elevation myocardial infarction and multivessel disease
 EARLY-BAMI — Early Intravenous Beta-Blockers in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Before Primary Percutaneous Coronary Intervention

EPHESUS — Eplerenone Post-AMI Heart failure Efficacy and Survival Study
 EXAMINATION — Everolimus-Eluting Stents Versus Bare-Metal Stents in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction
 ExTRACT—TIMI 25 — Enoxaparin and Thrombolysis Reperfusion for Acute myocardial infarction Treatment—Thrombolysis In Myocardial Infarction
 FOCUS — Fixed-Dose Combination Drug for Secondary Cardiovascular Prevention
 FOURIER — Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects with Elevated Risk trial
 GRACE — Global Registry of Acute Coronary Events
 GRACIA — Grupo de Analisis de la Cardiopatia Isquemica Aguda
 IMPROVE-IT — Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial
 MATRIX — Minimizing Adverse Haemorrhagic Events by Transradial Access Site and Systemic Implementation of angioX
 METOCARDNIC — Effect of Metoprolol in Cardioprotection During an Acute Myocardial Infarction MI myocardial infarction
 OASIS-6 — Organization for the Assessment of Strategies for Ischemic Syndromes
 PAMI-II — Second Primary Angioplasty in Myocardial Infarction
 NORSTENT — Norwegian Coronary Stent
 PEGASUS-TIMI 54 — Prevention of Cardiovascular Events in Patients with Prior Heart Attack Using Ticagrelor Compared to Placebo on a Background of Aspirin—Thrombolysis in Myocardial Infarction 54
 PRAMI — Preventive Angioplasty in Acute Myocardial Infarction
 PRODIGY — PROlonging Dual Antiplatelet Treatment After Grading stent-induced Intimal hyperplasia study
 REMINDER — A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial Evaluating The Safety And Efficacy Of Early Treatment With Eplerenone In Patients With Acute Myocardial Infarction
 RIFLESTEACS — Radial Versus Femoral Randomized Investigation in ST-Elevation Acute Coronary Syndrome
 RIVAL — Radial Versus Femoral Access for Coronary intervention
 PIONEER AF-PCI — Open-Label, Randomized, Controlled, Multicenter Study Exploring Two Treatment Strategies of Rivaroxaban and a Dose-Adjusted Oral Vitamin K Antagonist Treatment Strategy in Subjects with Atrial Fibrillation who Undergo Percutaneous Coronary Intervention
 STREAM — Strategic Reperfusion Early After Myocardial infarction
 TOTAL — Trial of Routine Aspiration Thrombectomy with PCI versus PCI Alone in Patients with STEMI
 VALIANT — VALsartan In Acute myocardial infarction

Сокращения

АВ — атриоventрикулярный
 АД — артериальное давление
 АКШ — аортокоронарное шунтирование
 АМР — антагонист минералокортикоидных рецепторов
 БЛНППГ — блокада левой ножки пучка Гиса
 БПНППГ — блокада правой ножки пучка Гиса
 БРА — блокатор рецептора ангиотензина II
 в/в — внутривенно
 ВАБК — внутриаортальная баллонная контрпульсация
 ВСС — внезапная сердечная смерть
 МС — металлический стент без лекарственного покрытия
 ДАТ — двойная антитромбоцитарная терапия
 ДИ — доверительный интервал
 ЖТ — желудочковая тахикардия
 иАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента
 ИБС — ишемическая болезнь сердца
 ИЗА — инфаркт-зависимая артерия
 ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор

ИМ — инфаркт миокарда	СКФ — скорость клубочковой фильтрации
ИМБОКА — инфаркт миокарда без обструкции коронарных артерий (MINOCA — myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries)	САД — систолическое артериальное давление
ИМбпST — инфаркт миокарда без подъема сегмента ST	СЛП — стент с лекарственным покрытием
ИМпST — инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST	СМП — скорая медицинская помощь
ИМТ — индекс массы тела	СН — сердечная недостаточность
ИПП — ингибиторы протонной помпы	ФВЛЖ — фракция выброса левого желудочка
ИСА — инфаркт-связанная артерия	ФЖ — фибрилляция желудочков
КАГ — коронароангиография	ФП — фибрилляция предсердий
КПР — Комитет по подготовке рекомендаций	ФРК — фракционный резерв кровотока
КТ — компьютерная томография	ХБП — хроническая болезнь почек
ЛЖ — левый желудочек/левожелудочковый	ХС-ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности
ЛКА — левая коронарная артерия	ХС-ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности
МЕ — международные единицы	ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство
МРТ — магнитно-резонансная томография	ЭКГ — электрокардиограмма/электрокардиография
МСО — микрососудистая обструкция	ЭКМО — экстракорпоральная мембранная оксигенация
НФГ — нефракционированный гепарин	ЭхоКГ — эхокардиография
ОИМ — острый инфаркт миокарда	24/7 — 24 часа 7 дней в неделю
ОКС — острый коронарный синдром	ВНР — натрийуретический пептид В-типа
ОСН — острая сердечная недостаточность	ECLS — экстракорпоральная поддержка жизнеобеспечения
ОФЭКТ — однофотонная эмиссионная компьютерная томография	HR — отношение рисков (англ. — hazard ratio)
ОШ — отношение шансов (англ. — odds ratio)	NT-proBNP — N-терминальный натрийуретический пептид В-типа
п/к — подкожно	PaO ₂ — парциальное давление кислорода
ПЖ — правый желудочек/правожелудочковый	PCSK9 — пропротеиновая конвертаза субтилизин-кексин типа 9
ПМК — первый медицинский контакт	SaO ₂ — сатурация кислорода
ПЭТ — позитронная эмиссионная томография	SGLT2 — натрий-глюкозный-котранспортер-2
	TIMI — Thrombolysis In Myocardial Infarction
	TNK-tPA — тканевый активатор плазминогена — тенектеплаза

1. Предисловие

В Рекомендациях суммирована и оценена вся доказательная база по вопросу на момент написания документа с целью помощи практикующим врачам в выборе наилучшей стратегии лечения данного состояния в каждом индивидуальном случае. Руководство и рекомендации направлены на помощь практикующим врачам в принятии решений в повседневной практике. Однако окончательное заключение относительно каждого пациента должно быть принято лечащим врачом (врачами) после беседы с пациентом и родственниками.

Большое количество рекомендаций было издано Европейским обществом кардиологов (ЕОК) и другими обществами и ассоциациями. Поскольку рекомендации определяют клиническую практику, были разработаны критерии их качества с целью сделать все принятые решения очевидными для врача. Рекомендации по разработке и использованию Руко-

водств ЕОК доступны на веб-сайте ЕОК (<https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/Guidelines-development/Writing-ESC-Guidelines>). Рекомендации ЕОК представляют официальную позицию ЕОК по описанным тематикам и регулярно обновляются.

Члены Рабочей группы отбирались ЕОК, включая представителей сообществ, подведомственных ЕОК, из профессионалов, занятых в лечении пациентов с соответствующей патологией. Выбранные эксперты провели детальный обзор опубликованных данных в области диагностики, лечения, профилактики и реабилитации пациентов с данной нозологией в соответствии со стратегией Комитета ЕОК по клиническим рекомендациям (КПР). Выполнена критическая оценка диагностических и терапевтических процедур, включая исследование соотношения риска/пользы. По имеющимся данным были изучены ожидаемые эффекты на общее состояние здоровья

Таблица 1

Классы рекомендаций

Классы рекомендаций	Определение	Предлагаемая формулировка
Класс I	Данные и/или всеобщее согласие, что конкретный метод лечения или вмешательство полезны, эффективны, имеют преимущества.	Рекомендуется/ показан
Класс II	Противоречивые данные и/или расхождение мнений о пользе/эффективности конкретного метода лечения или процедуры.	
Класс IIa	<i>Большинство данных/мнений говорит о пользе/эффективности.</i>	Целесообразно применять
Класс IIb	<i>Данные/мнения не столь убедительно говорят о пользе/эффективности.</i>	Можно применять
Класс III	Данные и/или всеобщее согласие, что конкретный метод лечения или вмешательство не являются полезной или эффективной, а в некоторых случаях могут приносить вред.	Не рекомендуется

Таблица 2

Уровни доказательности

Уровень доказательности A	Данные многочисленных рандомизированных клинических исследований или мета-анализов.
Уровень доказательности B	Данные одного рандомизированного клинического исследования или крупных нерандомизированных исследований.
Уровень доказательности C	Согласованное мнение экспертов и/или небольшие исследования, ретроспективные исследования, регистры.

населения в популяции. Уровень доказанности и убедительность рекомендаций по каждому пункту лечения были взвешены и расположены по степеням в соответствии с predeterminedными шкалами, как показано в таблицах 1 и 2.

Эксперты, принимавшие участие в написании и рецензировании данных рекомендаций, заполняли формы, отражающие конфликт интересов, относительно любых форм взаимоотношений, которые могут быть истолкованы реальными или потенциальными источниками конфликта интересов. Эти формы были собраны в один файл, их можно найти на веб-сайте ЕОК (<http://www.escardio.org/guidelines>). Любые изменения в соглашениях, представляющих интерес одной из сторон и возникшие во время написания рекомендаций, должны быть поданы в ЕОК и обновлены. Рабочая группа получила финансовую поддержку от ЕОК без какого-либо участия со стороны индустрии здравоохранения.

Издание новых рекомендаций, подготавливаемых Рабочей группой, группой экспертов или советами, курируется и координируется КПП. Комитет также отвечает за процесс одобрения рекомендаций, которые проходят тщательный анализ КПП и независимыми экспертами. После получения рецензий, документ одобряется всеми экспертами Рабочей группы. Окончательный документ одобряется КПП для публикации в *European Heart Journal* и *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. Рекомендации разработаны с учетом научных и медицинских данных, доступных на момент их написания.

Задача разработки рекомендаций ЕОК охватывает не только интеграцию наиболее актуальных исследо-

ваний, но также создание образовательных инструментов и реализация программ по рекомендациям. Для реализации этих принципов готовятся компактные формы рекомендаций, обучающие презентации, буклеты с основными тезисами, брошюры для пациентов, а также электронная версия для цифровых приложений (смартфонов и т.п.). Перечисленные версии рекомендаций выпускаются в сокращенном виде и всегда ссылаются на полную версию текста, которая доступна на веб-сайте ЕОК и веб-сайте *European Heart Journal*. Национальным кардиологическим обществам в составе ЕОК предлагается одобрить, перевести и внедрить рекомендации ЕОК. Реализация данной программы необходима, так как соблюдение клинических рекомендаций может повлиять на исход заболевания.

Для подтверждения, что ежедневная клиническая практика осуществляется в соответствии с рекомендациями, необходимы обзоры и регистры, тем самым замыкая цепь между клиническими исследованиями, написанием рекомендаций и их внедрением в клиническую практику.

В своей практической деятельности, а также при проведении и внедрении превентивных, диагностических и терапевтических стратегий, врачам предлагается учитывать рекомендации ЕОК. Тем не менее, приводимые Рекомендации не отменяют личной ответственности работников здравоохранения за принятие правильных решений с учетом особенностей каждого конкретного случая, включая обсуждение возникающих вопросов с пациентом и, при необходимости, с опекуном или лицом, осуществляющим уход. Также ответственностью работников здравоохранения является следование правилам

и предписаниям в отношении назначения лекарственных препаратов или использования медицинских изделий, действующим на момент назначения лечения.

2. Введение

Обновление рекомендаций по ведению пациентов с инфарктом миокарда (ИМ) с подъемом сегмента ST (ИМпST) должно быть основано на убедительных доказательствах, полученных в рамках клинических исследований или на мнении опытных экспертов. Следует помнить, что результаты, полученные при проведении клинических исследований, открыты для интерпретации, а выбор стратегии лечения зависит от ряда клинических обстоятельств и ресурсов.

Настоящая Рабочая группа приложила все усилия для объединения и согласования основных положений с другими рекомендациями ЕОК [1, 6] и меморандумов, включая параллельное обновление рекомендаций по двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТ) [7], в соответствии с рекомендациями ЕОК. Уровни доказательности и классы рекомендаций по каждому пункту лечения были взвешены и расположены по степеням в соответствии с предопределенными шкалами, согласно таблицам 1 и 2. Несмотря на рекомендации, основанные на мнении экспертов, Рабочая группа приняла решение о включении ссылок на источники в текст рекомендаций, которые учитывались для принятия решений.

2.1. Определение острого инфаркта миокарда

Термин “острый инфаркт миокарда” (ОИМ) следует употреблять, когда имеет место доказанное повреждение миокарда (которое определяется при повышении уровня сердечного тропонина, по крайней мере, на одно значение, превышающее 99 перцентиль нормального референсного значения) и некроз миокарда в клинических ситуациях, позволяющих предположить ишемию миокарда [8]. С целью безотлагательного выбора стратегии лечения, включающей в себя реперфузионную терапию, ИМ диагностируют в случаях наличия ангинозной боли или ее эквивалентов при условии подъема сегмента ST минимум в двух последовательных отведениях и обозначают как ИМпST. При отсутствии подъема сегмента ST на ЭКГ диагноз звучит как ИМ без подъема сегмента ST (ИМбпST) [2]. У многих пациентов на ЭКГ появляется патологический зубец Q, тогда ИМ считается Q-образующим. В противном случае регистрируется ИМ без патологического зубца Q.

Помимо вышеуказанного, существуют и иные принципы классификации ИМ, основанные на патогенетических, клинических и прогностических различиях, а также выбранных стратегиях лечения (см. Третье универсальное определение инфаркта миокарда [8], обновление которых планируется в 2018г).

Несмотря на то, что большинство пациентов с ОИМ имеют тип 1 ИМ (с признаками интракоронарного тромбоза), ИМпST также может подразделяться на другие типы [8]. ИМ, который по клинической картине рассматривается как ИМпST, также может быть диагностирован при отсутствии обструкции коронарных артерий по данным ангиографии [9-12]. Под данным типом ИМ понимается ИМ на фоне отсутствия обструктивного поражения коронарных артерий. Более подробная информация по данному типу ИМ представлена в Главе 9 настоящих рекомендаций.

2.2. Эпидемиология инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является ведущей причиной смертности во всем мире. Несмотря на то, что распространенность ИБС продолжает увеличиваться, в Европе отмечается снижение уровня смертности, ассоциированной с ИБС за последние десятилетия [13]. ИБС является причиной 1,8 млн смертей ежегодно и составляет 20% от всех летальных исходов в Европе, несмотря на значимые вариации между странами [14].

Относительная заболеваемость ИМпST снижается, в то время как заболеваемость ИМбпST увеличивается [15, 16]. По данным Шведского регистра ИМ заболеваемость ИМпST составила 58 на 100 тыс. населения в год по данным за 2015г [17]. В других европейских странах, заболеваемость варьируется от 144 на 100 тыс. населения в год [18]. Согласно статистическим данным, заболеваемость ИМпST в США снизилась с 133 на 100 тыс. населения в 1999г до 50 на 100 тыс. населения в 2008г. Однако заболеваемость ИМбпST осталась без значимых изменений или незначительно увеличилась [19]. Следует отметить, что выявлена тенденция к увеличению заболеваемости ИМпST среди молодого населения. При этом, ИМпST чаще встречается у мужчин, чем у женщин [17, 20].

Смертность среди пациентов с ИМпST зависит от многих факторов, включая преклонный возраст, класс по Killip, временную задержку от момента постановки диагноза ИМпST до инициации лечения, наличие экстренной медицинской помощи, интегрированной в региональную сеть, стратегию лечения, ИМ в анамнезе, наличие сахарного диабета, почечной недостаточности, количество пораженных коронарных артерий и фракцию выброса левого желудочка (ФВЛЖ). Согласно данным недавних исследований отмечает снижение уровня острой и отдаленной летальности от ИМпST с увеличением применения реперфузионной терапии, выполнения первичных чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ), использования современных антитромботических препаратов и увеличения частоты вторичной профи-

лактики [14, 21, 22]. Тем не менее, летальность остается существенной; по данным национальных регистров внутригоспитальная летальность в Европейских странах варьируется от 4 до 12% [23], в то время как годовая летальность у пациентов с ИМпСТ по данным ангиографических регистров составляет почти 10% [24, 25].

Несмотря на то, что ИБС развивается в среднем на 7-10 лет позже у женщин, чем у мужчин, ИМ остаётся ведущей причиной смертности у женщин. Острый коронарный синдром (ОКС) в 3-4 раза чаще встречается у мужчин, чем у женщин в возрасте до 60 лет, но в возрастной группе старше 75 лет — чаще встречается у женщин [26]. По данным регистров, атипичная симптоматика ИМпСТ чаще отмечается у женщин и достигает 30% [27]. Женщины позже обращаются за медицинской помощью, в отличие от мужчин [28, 29]. В связи с этим, важным остается вопрос повышения осведомленности об ИМ среди

женщин с подозрением на ишемию. Женщины также имеют более высокий риск развития кровотечений при проведении ЧКВ. По-прежнему ведутся активные дискуссии о влиянии гендерных различий на частоту неблагоприятных исходов, так как по данным ряда исследований более высокая частота неблагоприятных исходов, ассоциированных с более старшим возрастом и выраженным коморбидным фоном, отмечается именно у женщин с ИМ [26, 30, 31]. Согласно данным других исследований женщины реже получают реперфузионную терапию и им реже проводятся вмешательства, в отличие от мужчин [26, 32, 33]. Соответственно, женщины и мужчины имеют одинаковые преимущества от реперфузионной терапии и медикаментозного лечения ИМпСТ. Более того, стратегия ведения пациентов с ИМпСТ не зависит от пола пациента.

3. Что нового в версии 2017 года?

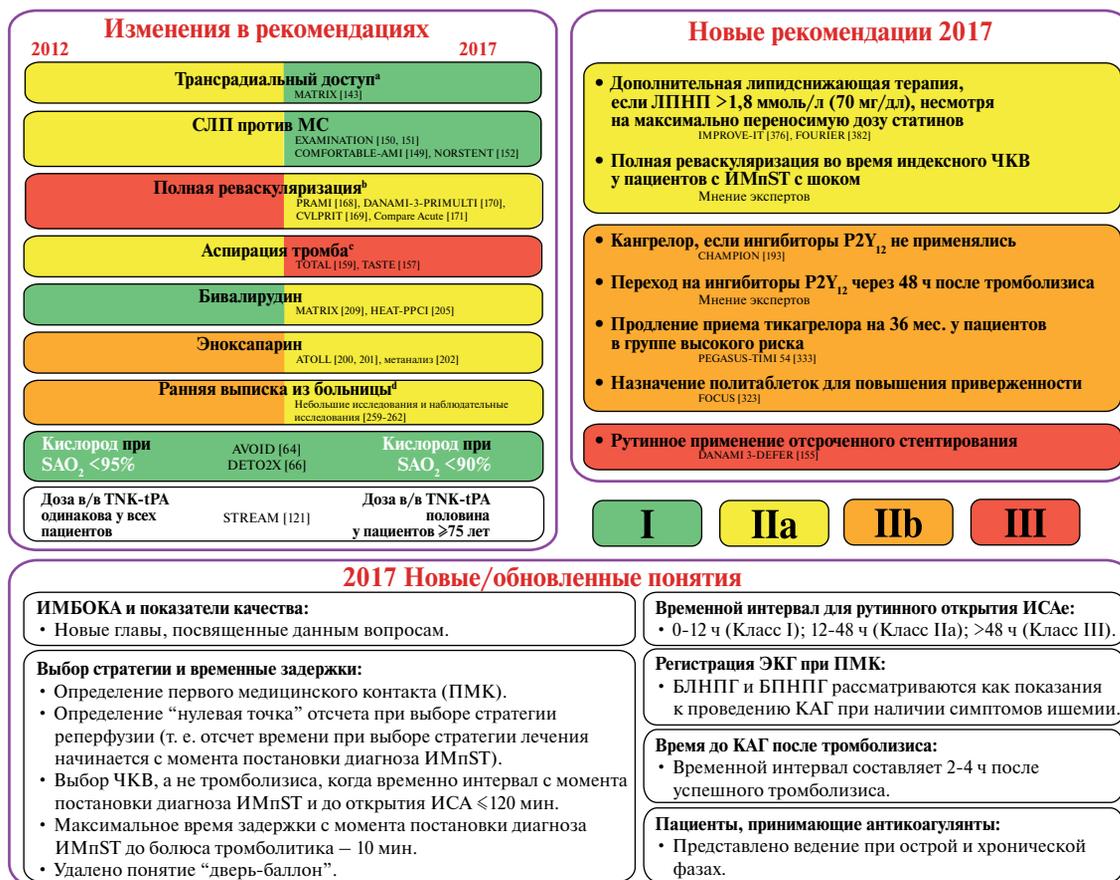


Рис. 1. Что нового в рекомендациях по ведению пациентов с ИМпСТ в 2017г?

Примечания: полное наименование клинических исследований представлено в списке Сокращений и условных обозначения.

^a — только для опытных рентгенохирургов, ^b — до выписки из медицинского учреждения (сразу или поэтапно), ^c — рутинная аспирация тромба (целесообразна в ряде случаев), ^d — в 2012г ранней выпиской считалась выписка из стационара через 72 ч, в 2017г ранняя выписка составила 48-72 ч, ^e — в случае прогрессирования симптоматики или наличия нестабильной гемодинамики, показано открытие ИСА независимо от времени начала симптомов.

В левой и средней частях полей под рекомендациями приведены названия исследований, послуживших основанием для данных рекомендаций.

Сокращения: МС — металлический стент без лекарственного покрытия, СЛП — стент с лекарственным покрытием, ИСА — инфаркт-связанная артерия, в/в — внутривенно, ЛПНП — липопротеин низкой плотности, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, SaO₂ — насыщение гемоглобина кислородом в артериальной крови, ИМпСТ — инфаркт миокард с подъемом ST, ИМБОКА — инфаркт миокарда без обструкции коронарных артерий.

4. Экстренная медицинская помощь

4.1. Первичный диагноз

Ведение пациентов с ИМпСТ, включая постановку первичного диагноза ИМпСТ и лечение, начинается с момента первого медицинского контакта (ПМК) (определение представлено в табл. 4). Рекомендуется создание региональной системы оказания медицинской помощи, обеспечивающей быстрое и эффективное реперфузионное лечение ИМпСТ.

При ПМК необходимо поставить рабочий диагноз ИМпСТ (далее диагноз ИМпСТ). Диагноз ИМпСТ основывается на симптомах, позволяющих предположить ишемию миокарда (в том числе устойчивая ангинозная боль), и изменениях по данным электрокардиограммы (ЭКГ) в 12-ти отведениях. Важной в постановке диагноза ИМпСТ является информация о наличии ИБС в анамнезе. При ИМпСТ характерна иррадиация боли в шею, нижнюю челюсть или левую руку. У некоторых пациентов могут быть атипичные симптомы, такие как одышка, тошнота/рвота, усталость, учащенное сердцебиение или обморок [34]. Купирование ангинозной боли нитроглицерином может вводить в заблуждение и не рекомендуется в качестве диагностического маневра [35]. В случае купирования симптомов после введения нитроглицерина рекомендуется повторная запись ЭКГ в 12-ти отведениях. Полная нормализация сегмента ST после введения нитроглицерина наряду с купированием симптомов, может свидетельствовать о коронарном спазме, как с ИМ, так и без него. В подобных случаях рекомендуется проведение ранней коронарной ангиографии (в течение 24 ч). В случае повторного подъема сегмента ST или рецидивирующей ангинозной боли, требуется экстренное проведение коронароангиографии (КАГ).

Пациентам с подозрением на ИМпСТ показано немедленная регистрация ЭКГ для выявления жизнеугрожающих аритмий и дефибрилляция в случае необходимости. При подозрении на ИМпСТ, ЭКГ должна быть как можно быстрее записана и интерпретирована во время ПМК для постановки диагноза ИМпСТ и дальнейшей маршрутизации пациентов [36-40].

Пациентам с подозрением на ишемию миокарда и подъем сегмента ST показано проведение реперфузионной терапии в кратчайший срок [41]. Требуется регистрация ЭКГ в динамике, особенно если первично записанная ЭКГ малоинформативна. Если интерпретация ЭКГ во время ПМК невозможна, данные ЭКГ пациентов должны быть переданы в медицинские центры для дальнейшей расшифровки [42].

ЭКГ-признаки ИМпСТ зависят от изменения электрических полей, образующихся при работе сердца. При записи ЭКГ стандартное напряжение на входе составляет 1 милливольт (1 мВ), что соответствует отклонению в 10 мм. В тексте рекомендаций

отклонения приводится в мм с соответствие со стандартной калибровкой.

ЭКГ критерии острой окклюзии коронарной артерии включают новые подъемы сегмента ST в точке J в двух смежных отведениях $\geq 2,5$ мм у мужчин <40 лет, ≥ 2 мм у мужчин ≥ 40 лет, или $\geq 1,5$ мм у женщин в отведениях V_2-V_3 и/или ≥ 1 мм в других отведениях (при отсутствии гипертрофии левого желудочка (ЛЖ) или блокада левой ножки пучка Гиса (БЛНПГ)) [8]. При нижнем ИМ рекомендуется регистрация правых грудных отведений (V_3R-V_4R) для выявления ИМ правого желудочка (ПЖ) [8, 43]. При подозрении на задний ИМ отмечается депрессия сегмента ST в отведениях V_1-V_3 , свидетельствуя об ишемии задне-базальных отделов, особенно при положительном терминальном зубце T (эквивалент подъема сегмента ST) и подъем сегмента ST $\geq 0,5$ мм в дополнительных отведениях V_7-V_9 [8]. Формирование зубца Q по данным ЭКГ не должно изменять решение о проведении реперфузионной терапии.

Рекомендации по первичной диагностике

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
Регистрация ЭКГ		
Запись и интерпретация ЭКГ в 12-ти отведениях показана как можно скорее во время ПМК с максимальной задержкой не более 10 мин [36, 38].	I	B
Пациентам с подозрением на ИМпСТ как можно скорее показано проведение ЭКГ-мониторинга с возможностью выполнить при необходимости дефибрилляцию [44, 45].	I	B
У пациентов с подозрением на задний ИМ (окклюзия огибающей артерии) должна быть рассмотрена регистрация дополнительных отведений задней стенки (V_7-V_9) [8, 46-49].	IIa	B
У пациентов с нижним ИМ должна быть рассмотрена регистрация правых прекардиальных отведений (V_3R-V_4R) для выявления сопутствующего инфаркта ПЖ [8, 43].	IIa	B
Анализ крови		
Рутинное взятие проб крови для определения сывороточных маркеров показано в острую фазу быстро, как только возможно, но оно не должно задерживать реперфузионное лечение [8].	I	C

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности.

Сокращения: ЭКГ — электрокардиограмма, ПМК — первый медицинский контакт, ИМпСТ — инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, ИМ — инфаркт миокарда.

В некоторых случаях регистрация и интерпретация ЭКГ затруднительна в виду наличия:

Блокада ножек пучка Гиса. В случае БЛНПГ, постановка диагноза ОИМ по данным ЭКГ затруднительна, но возможно если имеются выраженные изменения сегмента ST. Ранее был предложен ряд диагностических алгоритмов [50, 51], однако они не обладают должной диагностической точностью [52]. При подозрении на ИМ с окклюзией инфаркт-

Таблица 3

Атипичные ЭКГ-признаки, которые должны обосновать стратегию пЧКВ у пациентов с продолжающимися симптомами, связанными с ишемией миокарда

Блокада ножек пучка Гиса:

Критерии, которые могут быть использованы для улучшения диагностической точности ИМпСТ при БЛНПГ [50]:

- Конкордантная элевация сегмента ST ≥ 1 мм в отведениях с положительным комплексом QRS
- Конкордантная депрессия сегмента ST ≥ 1 мм в отведениях V_1-V_3
- Дискордантная элевация сегмента ST ≥ 5 мм в отведениях с отрицательным комплексом QRS

Наличие БЛНПГ может затруднять диагностику ИМпСТ

Ритм желудочкового ЭКС:

Во время стимуляции ПЖ, на ЭКГ так же регистрируется БЛНПГ, поэтому можно использовать те же критерии для диагностики ИМ, однако они менее специфичны

Изолированный задний ИМ:

Изолированная депрессия сегмента ST $\geq 0,5$ мм в отведениях V_1-V_3 и элевация сегмента ST ($\geq 0,5$ мм) в отведениях V_7-V_9

Ишемия вследствие окклюзии ствола ЛКА или многососудистого поражения:

Депрессии сегмента ST ≥ 1 мм в восьми или более отведениях, в сочетании с элевацией сегмента ST в отведении aVR и/или V_1 указывает на поражение ствола ЛКА или равнозначную стволу ЛКА коронарную обструкцию, или тяжелое трехсосудистое поражение

Сокращения: БЛНПГ — блокада левой ножки пучка Гиса, ИМпСТ — инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, БПНПГ — блокада правой ножки пучка Гиса, ПЖ — правый желудочек, ЭКС — электрокардиостимуляция, ЛКА — левая коронарная артерия, ИМ — инфаркт миокарда, ПЖ — правый желудочек, ЭКГ — электрокардиограмма.

зависимой артерии отмечается конкордантная элевация сегмента ST (с положительным комплексом QRS) [53]. Тактика ведения пациентов с клиническими признаками продолжающейся ишемии миокарда и БЛНПГ аналогична тактике ведения пациента с ИМпСТ, независимо от давности блокады. Следует отметить, что наличие новой БЛНПГ не всегда является предиктором ИМ [54].

Пациенты с ИМ и блокадой правой ножки пучка Гиса (БПНПГ) имеют неблагоприятный прогноз [55]. Осложнена диагностика трансмуральной ишемии у пациентов с ангинозными болями и БПНПГ [55]. Поэтому, пациентам с устойчивой ишемией и БПНПГ показано первичное ЧКВ (экстренная КАГ и ЧКВ, в случае наличия показаний).

Ритм желудочкового ЭКС. Наличие искусственного водителя ритма сердца осложняет интерпретацию изменения сегмента ST, что может потребовать проведения экстренной ангиографии для подтверждения диагноза ИМпСТ и инициации терапии. Если проводится электрокардиостимуляция (ЭКС), стимулятор временно перепрограммируют на меньшую частоту, что позволяет оценить ЭКГ на фоне собственного ритма и своевременно выполнить инвазивное вмешательство [56, 57].

Малоинформативная запись ЭКГ. При острой ишемии миокарда может не наблюдаться достаточный подъем сегмента ST по данным первичной ЭКГ. Отсутствие смещения сегмента ST может быть обусловлено регистрацией ЭКГ в ранний период развития ОИМ. В подобном случае рекомендуется оценка изменений зубца Т (которые предшествуют подъему сегмента ST) и повторная регистрация ЭКГ. Более того, у пациентов с острой окклюзией коронарных артерий и развивающимся ИМ, например, у пациентов с окклюзией огибающей коронарной артерии [58, 59], острой окклюзией венозного шунта, стенозом ствола левой коронарной артерии (ЛКА) может отсутствовать подъем сегмента ST во время регистрации ЭКГ. В связи с этим, им может быть отказано в проведении реперфузионной терапии, что приведет к развитию обширного инфаркта и неблагоприятным клиническим исходам. Поэтому необходимо записать задние отведения в 5 межреберном пространстве V_7-V_9 . В любом случае, при подозрении на ишемию миокарда рекомендуется безотлагательное проведение пЧКВ, даже тем пациентам, у которых отсутствует подъем сегмента ST по данным первичной ЭКГ [8, 38, 46-49]. В таблице 3 приведены атипичные ЭКГ-признаки, при которых пациентам с продолжающимися симптомами, указывающими на ишемию миокарда, показано пЧКВ.

Изолированный задний ИМ. При ОИМ заднебазальных отделов сердца, соответствующих бассейну левой огибающей артерии, как правило, отмечается изолированная депрессия сегмента ST $\geq 0,5$ мм в отведениях V_1-V_3 . При подозрении на заднебазальный ИМ диагностическим критерием для отведений V_7-V_9 является подъем сегмента ST на 0,5 мм (≥ 1 мм у мужчин в возрасте 40 лет).

Обструкция ствола ЛКА. Наличие депрессии сегмента ST ≥ 1 мм в 8 или более отведениях (нижнебоковая депрессия сегмента ST), в сочетании с подъемом сегмента ST в AVR и/или V_1 , предполагает многососудистое поражение или обструкцию ствола ЛКА, особенно если имеются нарушения гемодинамики [60]. Оценка концентрации тропонина проводится в острую фазу, но не должна задерживать реперфузионное лечение.

Несмотря на то, что анализ крови на биомаркеры обычно выполняется в острой фазе ИМ, он не должен приводить к задержке выполнения реперфузионной терапии.

В случае, если ОИМ под вопросом, рекомендуется дополнительное проведение визуализационных исследований для своевременной инициации реперфузионной терапии. Рекомендации по выполнению эхокардиографии (ЭхоКГ) при первичной диагностике представлены в разделе 6.6.2. Если ЭхоКГ не может быть выполнена или малоинформативна показано выполнение пЧКВ (включая

немедленную транспортировку пациента в ЧКВ-центр, если пациент ранее был госпитализирован в не ЧКВ-центр).

При экстренной госпитализации пациентов с диагнозом ИМпСТ не следует выполнять рутинную компьютерную томографию (КТ). КТ показано только пациентам с подозрением на острую диссекцию аорты или тромбоэмболию легочной артерии.

Имеется ряд других состояний, не связанных с ОИМ, которые имеют схожую симптоматику и ЭКГ-признаки ИМпСТ. В данных случаях показано проведение экстренной коронарной ангиографии (Дополнительная информация по данному вопросу представлена в Главе 9).

4.2. Купирование ангинозной боли, одышки и снижение тревожности

Купирование ангинозной боли имеет важное значение для комфорта пациента. Более того, ангинозная боль ассоциирована с симпатической активацией, которая приводит к вазоконстрикции и увеличению нагрузки на сердце. Как правило, для купирования боли показано титруемое внутривенное (в/в) введение опиоидов (например, морфин). Однако, введение морфина ассоциировано с медленным поглощением, задержкой начала действий и снижением эффективности терапии пероральными антитромбоцитарными препаратами (такими как клопидогрел, тикагрелор и прасугрел) у чувствительных пациентов [61-63].

Пациентам с гипоксией и сатураций (SaO_2) <90% показана кислородотерапия. Однако рутинная кислородотерапия противопоказана пациентам с $\text{SaO}_2 \geq 90\%$, так как в соответствии с данными клинических исследований, гипероксия оказывает негативное влияние на состояние пациентов с неосложненным ИМ из-за обширного повреждения миокарда [64-67].

Купирование гипоксемии и симптомов при ИМпСТ

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
Гипоксия		
Кислород показан пациентам с гипоксемией ($\text{SaO}_2 < 90\%$ или $\text{PaO}_2 < 60$ мм рт.ст.).	I	C
Рутинное использование кислорода не рекомендовано пациентам с $\text{SaO}_2 \geq 90\%$ [64-66].	III	B
Симптомы		
Для купирования боли следует применять опиоиды в/в с постепенной титрацией дозы.	IIa	C
Пациентам с выраженной тревожностью показаны мягкие транквилизаторы (как правило, бензодиазепин).	IIa	C

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности.

Сокращения: SaO_2 — сатурация, PaO_2 — парциальное давление кислорода в артериальной крови, в/в — внутривенный, ИМпСТ — инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST.

Состояние тревожности является естественной реакцией пациента на боль и страх при ИМ. Соответственно, важно успокоить пациента и его близких.

У пациентов с выраженной тревожностью допустимо применение мягких транквилизаторов (обычно бензодиаземина).

4.3. Остановка сердца

Причиной многих летальных исходов при ИМпСТ является фибрилляция желудочков (ФЖ) [68]. В связи с тем, что ФЖ часто происходит на начальном этапе ИМ, смерть пациента происходит на догоспитальном этапе. Поэтому, важно, чтобы весь медицинский и фельдшерский персонал, оказывающий первую медицинскую помощь пациенту при подозрении на ИМ, имел доступ к дефибрилятору и были обучены сердечно легочной реанимации. При ПМК необходимо регистрация ЭКГ всем пациентам с подозрением на ИМ.

Пациенты с ангинозными болями и подозрением на ИМ должны своевременно обращаться в скорую медицинскую помощь (СМП) и ожидать транспортировки в профильную больницу. Важным в этой связи представляется проведение информационно-разъяснительной работы с целью повышения осведомленности пациентов о первых действиях при подозрении на ИМ.

Первичное ЧКВ показано пациентам с ЭКГ-признаками подъема сегмента ST после остановки сердца [69-74].

Учитывая высокую распространенность окклюзий коронарных артерий и потенциальные трудности при интерпретации ЭКГ у пациентов после остановки сердца, показано проведение срочной ангиографии (в течение 2 ч) [2] у выживших пациентов, включая пациентов в бессознательном состоянии, при наличии высокого риска продолжающегося ИМ (например, наличие ангинозных болей до остановки сердца, ИБС в анамнезе, выраженные отклонения по ЭКГ или неопределенные данные по ЭКГ) [73, 74]. Рекомендуется проведение быстрой оценки состояния пациентов без подъема сегмента ST в приемном отделении или в отделении кардиореанимации для исключения некоронарных причин (цереброваскулярных событий, дыхательной недостаточности, некардиогенного шока, тромбоэмболии легочной артерии и интоксикации), а также проведения экстренной ЭхоКГ, при наличии показаний. При принятии решения об экстренной ангиографии и ЧКВ, а также обоснование отказа от коронарного вмешательства [73], должны учитываться факторы, связанные с неблагоприятным неврологическим исходом (т.е. незасвидетельствованная остановка сердца, поздний приезд СМП без реанимационной поддержки (>10 мин), неустойчивый ритм сердца или реанимационные мероприятия более 20 мин без восстановления сердечной деятельности и др.) [75].

Пациенты в бессознательном состоянии, госпитализированные в отделение кардиореанимации после перенесенной остановки сердца на догоспитальном этапе, имеют высокий риск возникновения неврологического дефицита и летального исхода [76]. Терапевтическая гипотермия, направленная на поддержание постоянной температуры между 32° С и 36° С в течение по меньшей мере 24 ч, рекомендована реанимированным пациентам, которые остаются без сознания после остановки сердца (вероятно, по кардиальной причине) [73, 77-82]. Необходимо учитывать, что гипотермия приводит к задержке начала действия и снижает эффективность пероральных антитромбоцитарных препаратов (клопидогреля, тикагрелора и прасугреля). Более того, следует помнить, что метаболизм клопидогреля в печени снижен в условиях гипотермии [83]. Гипотермия не должна задерживать пЧКВ и может проводиться параллельно в ангиографической лаборатории. Следует обратить особое внимание на применение антикоагулянтов у пациентов, получающих терапевтическую гипотермию [84].

Профилактика и эффективное лечение пациентов с остановкой сердца на догоспитальном этапе важны для снижения уровня летальности от ИБС. Более детальное обсуждение данных вопросов представлено в последних рекомендациях Европейского совета по реанимации [74].

Остановка сердца

Рекомендации	Класс ^а	Уровень ^б
Первичная стратегия ЧКВ рекомендована реанимированным пациентам с остановкой сердца и ЭКГ-признаками ИМпST [69-71, 85].	I	B
Терапевтическая гипотермия ^с показана на ранней стадии после реанимации пациентов с остановкой сердца, которые остаются в бессознательном состоянии [77, 78, 80-82].	I	B
Организация помощи должна внедрять стратегии, облегчающие транспортировку всех пациентов с подозрением на ИМ непосредственно в ЧКВ-центры (24/7) для проведения реперфузионной терапии через единую специализированную СМП.	I	C
Весь медицинский персонал, оказывающий помощь пациентам с подозрением на ИМ, должен иметь доступ к дефибрилятору и обучен комплексу реанимационных мероприятий.	I	C
Реанимированным пациентам с остановкой сердца без диагностической элевации сегмента ST, но с высоким подозрением на острую ишемию миокарда показано проведение экстренной ангиографии (и ЧКВ, если имеются показания) [69-71, 73].	IIa	C
Догоспитальное охлаждение с использованием быстро в/в введения больших объемов охлажденной жидкости сразу после восстановления спонтанного кровообращения не рекомендуется.	III	B

Примечание: ^а — класс рекомендаций, ^б — уровень доказательности, ^с — целенаправленное регулирование температуры инвазивными и неинвазивными

ми методами (например, введение теплообменного катетера, использование охлаждающего одеяла и обкладывание пакетами со льдом, наносимым вокруг тела) для достижения и поддержания постоянной температуры тела от 32 до 36° С в течение определенного времени (как правило, 24 ч).

Сокращения: ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ЭКГ — электрокардиограмма, ИМпST — инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, СМП — скорая медицинская помощь, ИМ — инфаркт миокарда, в/в — внутривенный, 24/7 — 24 часа 7 дней в неделю.

4.4. Маршрутизация пациентов

4.4.1. Временные задержки

Временные задержки до проведения лечения являются одними из самых простых мониторируемых показателей качества медицинской помощи при ИМпST. Данные показатели должны фиксироваться и мониторироваться на постоянной основе для оценки качества медицинской помощи и поддержания ее высокого уровня (см. Глава 10).

Система требует оптимизации, в случае если целевое нормативное время при маршрутизации и лечении пациентов не достигается. На рисунке 2 представлены основные виды маршрутизации пациентов, временные задержки при ведении пациентов и алгоритм выбора реперфузионной терапии.

С целью минимизации временной задержки по вине пациента с момента начала манифестации симптомов необходимо повышение их осведомленности о типичных симптомах ОИМ и необходимость обращения в СМП. Временные задержки, ассоциированные с системой организации оказания медицинской помощи, являются показателями качества оказываемой медицинской помощи и должны мониторироваться на регулярной основе (см. Глава 10).

Целью профильных больниц и СМП, оказывающих медицинскую помощь пациентам с ИМпST, является уменьшение временной задержки от ПМК до постановки диагноза ИМпST до ≤ 10 мин. Диагноз ИМпST считается поставленным после ЭКГ-регистрации подъема сегмента ST, либо его эквивалента. После этого начинается время отсчета для выбора оптимальной стратегии лечения.

Временные задержки в системе организации оказания медицинской помощи могут быть минимизированы путем дополнительных организационных решений, в отличие от времени задержки по вине пациента, и являются предикторами клинических исходов [87].

Немедленная активация рентгеноперационной после постановки диагноза ИМпST на догоспитальном этапе (СМП) позволяет не только уменьшить временную задержку до момента лечения пациента, но снизить уровень летальности от ИМпST [88-91].

При постановке диагноза ИМпST на догоспитальном этапе СМП, пациента следует транспортировать для проведения пЧКВ в обход приемного отделения непосредственно в рентгеноперационную. Обход приемного отделения при транспортировке

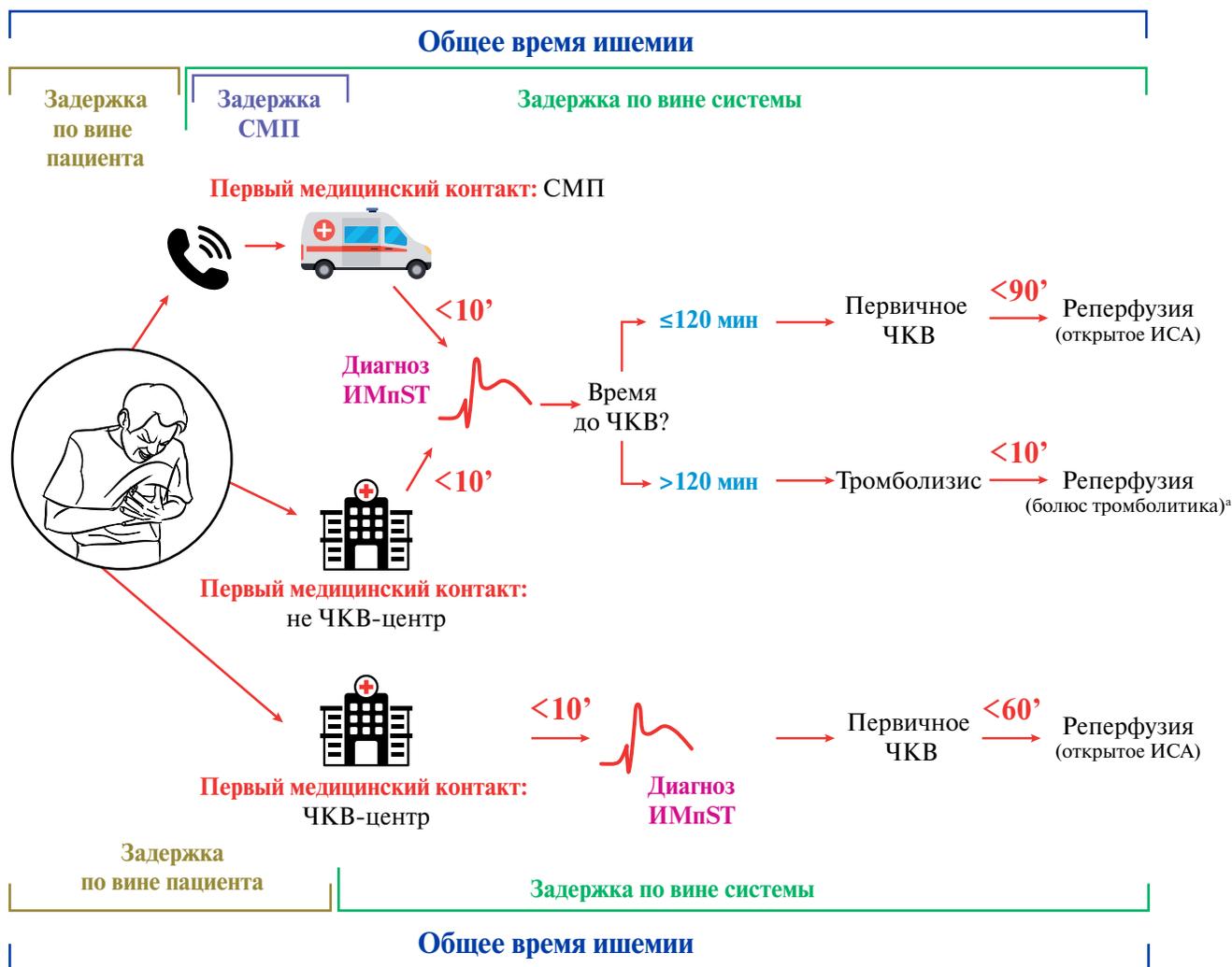


Рис. 2. Варианты транспортировки пациента, время ишемии и блок-схема выбора стратегии реперфузии.

Примечания: рекомендуемым вариантом транспортировки пациента является его своевременное обращение в СМП (звонок по телефону в службу экстренной помощи "112" или аналогичный номер в зависимости от региона). Когда диагноз ИМпСТ поставлен на догоспитальном этапе бригадой СМП или не в ЧКВ-центре, решение о выборе стратегии реперфузии основано на расчетном времени с момента постановки диагноза ИМпСТ до проведения ЧКВ (открытие ИСА). Системная временная задержка начинается с момента обращения пациента в СМП, несмотря на то что ПМК состоится только тогда, когда приедет бригада СМП (табл. 4). ^a — обозначает минуты, ^a — пациенты с тромболизисом должны транспортироваться в ЧКВ-центр сразу после начала терапии.

Сокращения: СМП — скорая медицинская помощь, ИМпСТ — инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ИСА — инфаркт-связанная артерия.

пациента позволяет сэкономить 20 мин с момента ПМК до открытия инфаркт-связанной артерии (ИСА) [92]. У пациентов, которые были доставлены в не ЧКВ-центр, время "от двери — до двери ЧКВ-центра" (период времени от госпитализации пациента в не ЧКВ-центр и его выписки с последующей транспортировкой в ЧКВ-центр), является новым клиническим показателем и должно составлять ≤ 30 мин для проведения реперфузионной терапии [93].

4.4.2. Скорая медицинская помощь

СМП должна иметь легко запоминаемый и хорошо известный уникальный номер медицинского диспетчерского центра (номер СМП в большинстве европейских стран — 112) для оптимизации обращений

населения. Следует избегать альтернативных путей транспортировки пациентов в обход СМП. СМП играет решающую роль в раннем ведении пациентов с ИМпСТ, так как обеспечивает постановку диагноза ИМпСТ на догоспитальном этапе, определение маршрута и своевременное начало лечения, а не просто транспортирование пациента [87, 94].

Все машины СМП должны быть оборудованы ЭКГ, дефибрилляторами и иметь в бригаде минимум одного сотрудника, обученного сердечно-легочной реанимации. Качество оказываемой медицинской помощи непосредственно зависит от обучения персонала. Все сотрудники бригады СМП должны пройти обучение по постановке диагноза ОИМ, применению кислородотерапии в случае необходимости, купированию

ангинозных болей и сердечно-легочной реанимации [95]. Сотрудники бригады СМП в обязательном порядке должны уметь регистрировать ЭКГ, а также интерпретировать его на месте или передавать его удаленно в специализированные отделения для постановки диагноза ИМпСТ. Фельдшеры, которые прошли специальное обучение по проведению тромболизиса, должны выполнять его безопасно и эффективно [96]. Необходимость непрерывной подготовки фельдшеров для проведения тромболизиса, даже если планируется пЧКВ, обусловлена тем, что проведение догоспитального тромболизиса показано пациентам с предполагаемым диагнозом ИМпСТ в случае, если время до выполнения ЧКВ составляет >120 мин [97-99].

4.4.3. Организация сетей по лечению пациентов с ИМпСТ

Оптимальное лечение ИМпСТ должно основываться на интеграции региональных сетей между больницами (т.е. узловыми центрами) и различными технологиями, обеспечивающими приоритетную и эффективную работу СМП. Целью этих сетей является обеспечение оптимальной медицинской помощи при минимизации временных задержек, что позволяет улучшить клинические результаты. Кардиологи должны активно сотрудничать со всеми заинтересованными сторонами, особенно с врачами приемных отделений, для развития сетей по оказанию помощи пациентам с ИМпСТ. Основными характеристиками данных сетей являются:

- Закрепление области ответственности за определенной географической областью.
- Единые письменные протоколы, основанные на стратификации рисков и транспортировки пациентов квалифицированным врачом, медицинской сестрой или фельдшером в специально оборудованных автомобилях СМП или вертолетах.
- Догоспитальная маршрутизация пациентов с ИМпСТ в соответствующее медицинское учреждение в обход не ЧКВ-центров или центров без программы пЧКВ 24/7.
- При госпитализации в соответствующее медицинское учреждение, пациент должен быть немедленно направлен в рентгеноперационную в обход приемного отделения.
- Пациенты, госпитализированные в не ЧКВ-центры и ожидающие транспортировку для первичного или спасительного ЧКВ, должны находиться под постоянным наблюдением квалифицированного персонала.
- Если диагноз ИМпСТ не был поставлен сотрудниками СМП, и пациент госпитализирован не в ЧКВ-центр, бригада СМП должна дождаться постановки диагноза и в случае ИМпСТ транспортировать пациента в ЧКВ-центр.

Для повышения опыта персонала, ЧКВ-центры должны выполнять вмешательства на постоянной

основе 24/7 всем пациентам с ИМпСТ. Другие модели оказания медицинской помощи пациентам с ИМпСТ, хоть и не идеальные, включают по недельную или дневную ротацию ЧКВ-центров или нескольких ЧКВ-центров в одном регионе. Медицинским учреждениям, которые не могут выполнять пЧКВ 24/7, должно быть разрешено выполнять пЧКВ тем пациентам, которые были ранее госпитализированы по другой причине и у которых развился ИМпСТ. Однако желание больниц выполнять ЧКВ только в дневное время или в определенные часы не должно поощряться, так как это может привести к замешательству диспетчеров СМП и негативным образом повлиять на время от постановки диагноза ИМпСТ до реперфузии и качества пЧКВ 24/7. Таким образом, СМП должна транспортировать пациентов с ИМпСТ в ЧКВ-центры 24/7 в обход не ЧКВ-центров (если время транспортировки пациента укладывается в рекомендуемый временной период для проведения ЧКВ; рис. 3).

Тромболизис показан пациентам с диагнозом ИМпСТ с последующей транспортировкой пациентов в ЧКВ-центр в тех географических областях, где транспортировка пациентов в ЧКВ-центр превышает допустимый временной период для выполнения ЧКВ, указанный в рекомендациях (рис. 2). Развитие региональных сетей увеличивает долю пациентов, которые получают реперфузионную терапию с минимальной временной задержкой [100-102]. Качество оказываемой медицинской помощи, временные задержки и клинические исходы пациентов должны мониторироваться и сравниваться на регулярной основе для улучшения качества.

4.4.3.1. Врачи-терапевты

В ряде стран, врачи-терапевты играют важную роль в раннем оказании медицинской помощи пациентам с ОИМ и очень часто являются первыми, с кем связывается пациент.

При своевременном приеме пациента, врач-терапевт может записать ЭКГ и интерпретировать его. После постановки диагноза ИМпСТ врач-терапевт должен вызвать СМП. Более того, он может купировать ангинозные боли, дать антитромботические препараты, включая тромболитики, если данная стратегия лечения является предпочтительной в текущей клинической ситуации, и выполнить дефибрилляцию, в случае необходимости. Однако, в большинстве случаев, консультация у врача-терапевта вместо непосредственного обращения в СМП увеличивает временную задержку на госпитальном этапе. Соответственно, население должно быть проинформировано о необходимости своевременного обращения в СМП, а не обращения к врачам-терапевтам в случае развития симптомов, указывающих на ИМ.

Маршрутизация пациента

Таблица 4

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
Догоспитальное лечение пациентов с ИМпST должно основываться на программах региональных сетях, обеспечивающих оперативное и эффективное проведения реперфузионной терапии, при этом все усилия должны быть направлены на то, чтобы сделать пЧКВ доступным как можно большему числу пациентов [100].	I	B
ЧКВ-центрам рекомендуется работать 24/7 и своевременно выполнять ЧКВ [18, 103, 104].	I	B
При госпитализации пациентов в ЧКВ-центр рекомендуется направлять их в рентгеноперационную в обход приемного отделения и отделений кардиореанимации [92, 107-110].	I	B
Бригадам СМП рекомендуется пройти обучение и подготовку для постановки диагноза ИМпST (включая регистрацию ЭКГ и удаленную передачу записи в случае необходимости) и инициации первичного лечения, включая тромболизис, при наличии показаний [95].	I	C
Всем медицинским учреждениям и СМП, оказывающим помощь пациентам с ИМпST, рекомендуется фиксировать и мониторировать временные задержки и прикладывать все усилия для достижения и поддержания целевых показателей качества [105-107].	I	C
СМП рекомендуется транспортировать пациента с ИМпST в ЧКВ-центр в обход не ЧКВ-центра.	I	C
СМП, приемным отделениям и отделениям кардиореанимации рекомендуется иметь единый протокол ведения пациентов с ИМпST с указанием географической области ответственности внутри региональных сетей.	I	C
Пациенты, госпитализированные в не ЧКВ-центр и ожидающие транспортировки для проведения первичного или спасительного ЧКВ, должны находиться под наблюдением специалистов (т.е. в приемном отделении, отделении кардиореанимации и т.д.).	I	C

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности.

Сокращения: ИМпST — инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, пЧКВ — первичное чрескожное коронарное вмешательство, 24/7 — 24 часа 7 дней в неделю, СМП — скорая медицинская помощь, ЭКГ — электрокардиограмма.

5. Реперфузионная терапия

5.1. Выбор реперфузионной стратегии

В таблице 4 приведены основные термины, связанные с реперфузионной терапией, и их определения.

Первичное ЧКВ является оптимальной стратегией реперфузии у пациентов с ИМпST в течении первых 12 ч после начала манифестации симптомов и при условии своевременного выполнения опытным врачом-рентгенохирургом (т.е. 120 мин с момента постановки диагноза ИМпST; рис. 2 и 3). Команда специалистов включает в себя не только интервенционных кардиологов, но и обученный вспомогательный персонал. В крупных ЧКВ-центрах с большим потоком пациентов отмеча-

Термины, связанные с реперфузионной терапией, и их определения

Термин	Определение
ПМК	Время первичного осмотра пациента врачом, фельдшером, медицинской сестрой или сотрудниками СМП, которые могут провести регистрации ЭКГ и его расшифровку и выполнить первичные манипуляции (например, дефибрилляция). ПМК может состояться как на догоспитальном этапе, так и при поступлении пациента в медицинское учреждение (например, приемное отделение).
Диагноз ИМпST	Время, когда произведена расшифровка записи ЭКГ пациента с симптомами ишемии и зафиксирован подъем сегмента ST или его эквивалента.
Первичное ЧКВ	Экстренное ЧКВ с баллонной ангиопластикой, стентированием или другими утвержденными устройствами на ИСА без ранее проведенного тромболизиса.
Стратегия первичного ЧКВ	Экстренная КАГ или ЧКВ на ИСА, при наличии показаний.
Спасительное ЧКВ	Экстренное ЧКВ выполненное как можно скорее после неэффективного тромболизиса.
Рутинное ранее ЧКВ после тромболизиса	КАГ, с ЧКВ на ИСА при наличии показаний, выполненная через 2-24 ч после успешного тромболизиса.
Фармакоинвазивная стратегия	Тромболизис в сочетании со спасительным ЧКВ (случае не эффективного тромболизиса) или рутинное ранее ЧКВ (в случае успешного тромболизиса).

Сокращения: КАГ — коронароангиография, ПМК — первый медицинский контакт, СМП — скорая медицинская помощь, ЭКГ — электрокардиограмма, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ИМпST — инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, ИСА — инфаркт-связанная артерия.

ется более низкий уровень летальности у пациентов, перенесших первичное ЧКВ [111]. Согласно убедительным данным, пЧКВ выполняется быстрее и ассоциировано со снижением смертности, если оно выполняется в ЧКВ-центрах с большим потоком пациентов [112]. Рандомизированные клинические исследования в крупных ЧКВ-центрах неоднократно подтверждают, что при сопоставимых временных задержках, ЧКВ является предпочтительной опцией лечения пациентов с ИМпST с более низкой частотой летальности, повторных инфарктов или инсультов, в отличие от тромболизиса [113-116]. Однако, в случаях, когда невозможно выполнить пЧКВ своевременно, рекомендуется проведение тромболизиса. По-прежнему, широко обсуждается степень снижения эффективности ЧКВ в зависимости от продолжительности временной задержки, по сравнению с тромболизисом. В связи с тем, что отсутствуют клинические исследования, целью которых явилось бы рассмотрение данных вопросов, следует с осторожностью интерпретировать имеющиеся ретроспективные данные. Учитывая данные других исследо-

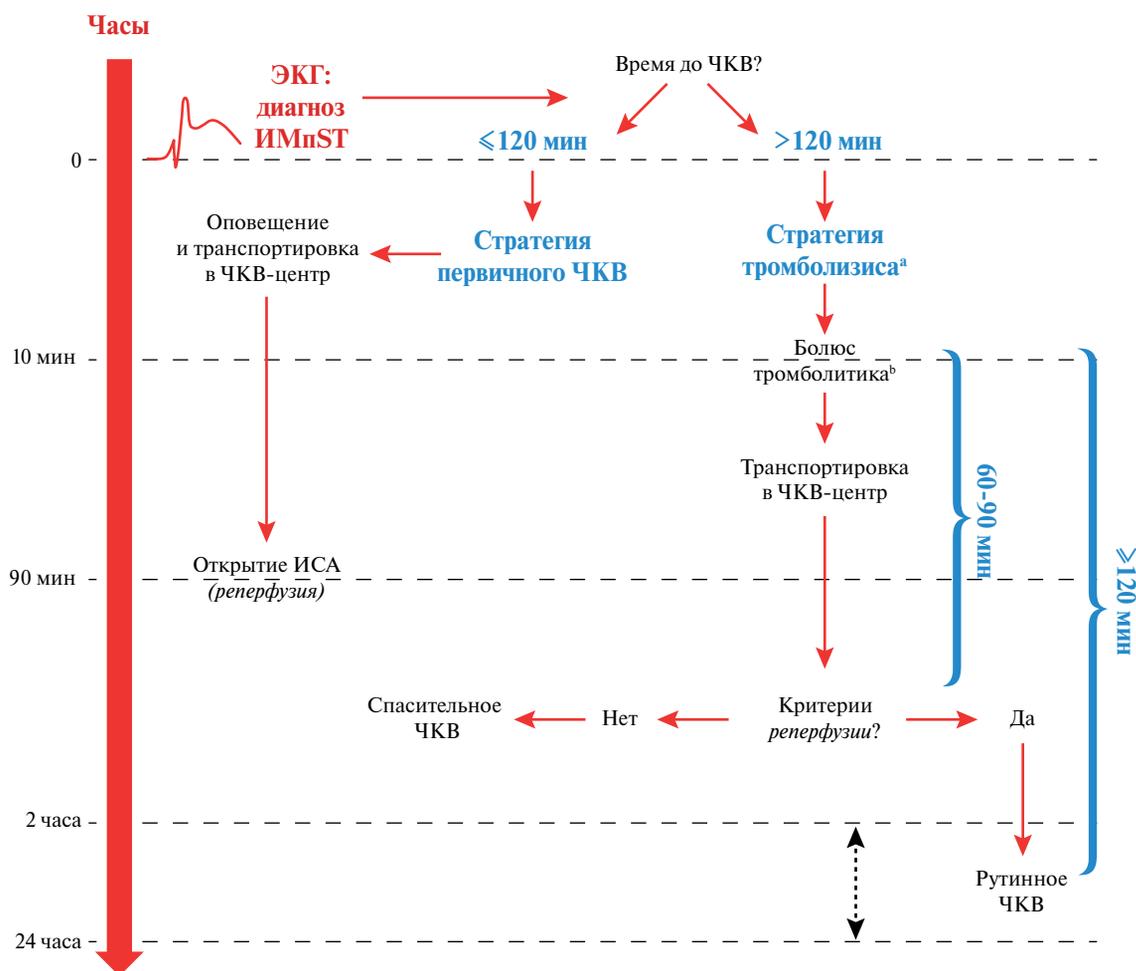


Рис. 3. Максимальные целевые интервалы времени при выборе реперфузионной стратегии у пациентов, доставленных СМП, или госпитализированных в не ЧКВ-центр.

Примечания: постановка диагноза ИМнST — время отсчета при выборе стратегии лечения. Решение о выборе реперфузионной стратегии лечения пациентов, доставленных СМП (догоспитальный этап) или госпитализированных в не ЧКВ-центр, основано на предполагаемом времени от момента постановки диагноза ИМнST до возможного проведения ЧКВ. Целевые интервалы с момента постановки диагноза ИМнST представляют собой максимальное время до выполнения вмешательств. ^a — если тромболитик противопоказан, пациент направляется на первичное ЧКВ независимо от времени до проведения ЧКВ, ^b — 10 мин — максимальное целевое время задержки от момента постановки диагноза ИМнST до введения болюса тромболитика, однако тромболитик следует начинать как можно скорее после постановки диагноза ИМнST (при отсутствии противопоказаний).

Сокращения: ЭКГ — электрокардиограмма, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ИМнST — инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, СМП — скорая медицинская помощь, ИСА — инфаркт-связанная артерия.

ваний, были рассчитаны временные задержки, при превышении которых, отмечается снижение эффективности ЧКВ. Они составляют 60 мин [117], 110 мин [118] и 120 мин [119]. По данным регистров, временная задержка не должна превышать 114 мин для уже госпитализированных пациентов [107] и 120 мин для пациентов, госпитализированных в не ЧКВ-центр [120]. Однако эти данные уже устарели, а пациенты, получившие тромболитик не проходили ангиографию в ранний период, что привело к улучшению клинических исходов пациентов. В недавно завершившееся исследование STREAM (Strategic Reperfusion Early After Myocardial Infarction) были включены только пациенты с ИМнST, в последующем рандомизированные в группу тромболитика с проведением КАГ в ранний период (при отсут-

ствии возможности проведения своевременного ЧКВ) или в группу транспортировки в ЧКВ-центр [121]. Среднее время задержки до проведения ЧКВ составило 78 мин. Отсутствовали значимые различия в клинических исходах пациентов. Рабочая группа признаёт отсутствие данных, необходимых для установления временного периода для однозначного выбора ЧКВ или тромболитика. С целью упрощения данного вопроса, рекомендуется ориентироваться скорее на абсолютное время с момента постановки диагноза ИМнST и до открытия ИСА, чем на относительную временную задержку и время проведения тромболитика. Временное окно для выполнения ЧКВ составляет 120 мин. При максимально допустимом времени задержки в 10 мин от момента постановки диагноза ИМнST до процедуры

тромболизиса (см. ниже) абсолютное время в 120 мин соответствует временной задержке при выполнении ЧКВ в диапазоне 110-120 мин, которая устанавливалась по данным устаревших исследований и регистров как максимально допустимая временная задержка для выбора ЧКВ [107, 117-120].

В случае выбора тромболизиса в качестве стратегии реперфузии, максимально допустимое время задержки от постановки диагноза ИМпСТ до тромболизиса должно быть не более 10 мин. Данный временной интервал рассчитан на основании среднего времени от момента рандомизации до введения болюса в исследовании STREAM, которое составило 9 мин [121]. В предыдущих рекомендациях ЕОК по ведению пациентов с ИМпСТ [122] целевое время составляло 30 мин, но его расчет производился с момента ПМК, а не с момента постановки диагноза ИМпСТ. Диагноз ИМпСТ должен быть поставлен в течение 10 мин после ПМК.

На рисунке 3 представлены целевые временные интервалы для пациентов с ИМпСТ на догоспитальном этапе или при госпитализации в не ЧКВ-центр.

С целью сокращения времени до начала лечения показано проведение тромболизиса на догоспитальном этапе, если это возможно [98, 121, 123] (рис. 2 и 3). Пациенты должны быть транспортированы в ЧКВ-центр как можно быстрее после начала тромболизиса. Спасительное ЧКВ показано пациентам, у которых тромболизис был неэффективен (снижение сегмента ST менее чем на 50% от исходного уровня через 60-90 мин после начала тромболизиса) или имеются нарушения гемодинамики, электрической нестабильности сердца, усугубление ишемии, и персистирующие ангинозные боли [121, 124], в то время как рутинное ЧКВ показано пациентам с ИМпСТ после успешного тромболизиса в течение 2-24 ч (см. Раздел 5.3) [125-130].

Первичное ЧКВ показано всем пациентам с подозрением на ОИМ или неоднозначными ЭКГ-данными в отношении сегмента ST, такими как при блокаде ножек пучка Гиса или искусственном водителе ритма [55, 131, 132].

Согласно единому мнению, пЧКВ показано пациентам с длительностью симптомов >12 ч и (1) продолжающейся ишемией по данным ЭКГ, (2) имеющимися или повторяющимися ангинозным болям и изменениям по ЭКГ в динамике и (3) имеющимися или продолжающимися ангинозными болями, с клинической картиной сердечной недостаточности (СН), наличии признаков шока или жизнеугрожающих нарушений ритма. Однако отсутствует единое мнение о преимуществах ЧКВ у пациентов с началом манифестации симптомов >12 ч при отсутствии клинических и/или ЭКГ данных о имеющейся ишемии. По данным небольшого рандомизированного исследования (n=347), пЧКВ у асимптомных пациентов

с началом манифестации симптомов 12-48 ч оказывает положительное влияние на состояние миокарда и ассоциировано с лучшей 4-летней выживаемостью, по сравнению с консервативной терапией [133, 134]. Однако по данным одного крупного исследования ОАТ (Occluded Artery Trial) (n=2166) отсутствует клинические преимущества при проведении рутинного ЧКВ с медикаментозным лечением у стабильных пациентов с сохраняющейся окклюзией ИСА через 3-28 дней после ИМ, по сравнению с одним только медикаментозным лечением [135, 136]. Согласно данным метаанализа исследований по оценке преимуществ поздней реканализации при окклюзии ИСА отсутствует подтверждение преимуществ реперфузии [137]. Соответственно, асимптомным пациентам с началом манифестации симптомов >48 ч не рекомендуется выполнять рутинную ЧКВ при окклюзии ИСА. Данные пациенты должны получать такое же лечение, как и пациенты с хронической тотальной окклюзией, у которых принятие решения о проведении реваскуляризации основывается на наличии симптоматики и объективных показаний, т.е. наличия ишемии/жизнеспособного миокарда в бассейне окклюзированной артерии [1].

Рекомендации по проведению реперфузионной терапии

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
Реперфузионная терапия показана всем пациентам с симптомами ишемии длительностью ≤12 ч и персистирующим подъемом сегмента ST [119, 138].	I	A
При соблюдении установленных временных интервалов следует выбирать стратегию первичного ЧКВ, а не тромболизис [114, 116, 139, 140].	I	A
Если первичное ЧКВ не может быть выполнено в установленные временные интервалы после постановки диагноза ИМпСТ, рекомендован тромболизис в течение 12 ч от начала симптомов, при отсутствии противопоказаний [107, 120, 122].	I	A
При отсутствии подъема сегмента ST первичное ЧКВ показано пациентам с подозрением на продолжающиеся ишемические симптомы, указывающие на ИМ, и наличием как минимум одного из следующих критериев: <ul style="list-style-type: none"> • гемодинамическая нестабильность или кардиогенный шок; • повторяющаяся или сохраняющаяся боль в груди, рефрактерная к лекарственной терапии; • жизнеугрожающая аритмия или остановка сердца; • механические осложнения ИМ; • ОШН; • повторные динамические изменения сегмента ST или зубца Т, особенно рецидивирующая элевация сегмента ST. 	I	C
Показано проведение ранней КАГ (в ближайшие 24 ч) при полном купировании симптомов и нормализации сегмента ST — спонтанно или после использования нитроглицерина (при условии отсутствия повтора симптомов или нет новой элевации сегмента ST).	I	C

Пациентам с развитием ИМпST >12 ч показана стратегия первичного ЧКВ при сохранении симптомов ишемии, гемодинамической нестабильности, жизнеугрожающих нарушений ритма [141].	I	C
Рутинная стратегия первичного ЧКВ должна быть рассмотрена у поздно поступивших пациентов — 12-48 ч от начала симптомов ИМпST [133, 134, 142].	Ila	B
У бессимптомных пациентов, рутинная ЧКВ на окклюзированной ИСА не показана, если прошло >48 ч от развития ИМпST [135, 137].	III	A

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности.

Сокращения: ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ИМпST — инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, ИМ — инфаркт миокарда, ИСА — инфаркт-связанная артерия, КАГ — коронароангиография, ОШН — острая сердечная недостаточность.

Таблица 5

Целевые временные интервалы

Интервалы	Целевое время
Максимальное время от ПМК до регистрации ЭКГ и постановки диагноза ^a	≤10 мин
Максимальное время с момента постановки диагноза ИМпST до первичного ЧКВ (открытие ИСА), если данный временной промежуток не соблюдается, следует рассматривать проведение тромболитика	≤120 мин
Максимальное время с момента постановки диагноза ИМпST до открытия ИСА у пациентов, доставленных в ЧКВ центр	≤60 мин
Максимальное время с момента постановки диагноза ИМпST до открытия ИСА у пациентов, переведённых в ЧКВ-центр	≤90 мин
Максимальное время с момента постановки диагноза ИМпST до начала инфузии тромболитика у пациентов, не подходящих по времени к выполнению первичного ЧКВ	≤10 мин
Временной интервал от начала тромболитика до оценки его эффективности (успешный или неуспешный)	60-90 мин
Временной интервал от начала тромболитика до выполнения КАГ (при успешном фибринолизисе)	2-24 ч

Примечание: ^a — интерпретация ЭКГ должна быть выполнена незамедлительно.

Сокращения: ПМК — первый медицинский контакт, ЭКГ — электрокардиограмма, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ИМпST — инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, ИСА — инфаркт-связанная артерия, КАГ — коронароангиография.

В таблице 5 представлены важные целевые временные интервала при ОИМпST.

5.2. Первичное чрескожное коронарное вмешательство и вспомогательная терапия

5.2.1. Особенности выполнения первичного ЧКВ

5.2.1.1. Доступ

За последние годы в нескольких исследованиях были представлены убедительные доказательства преимуществ трансрадиального доступа у пациентов с ОКС при выполнении пЧКВ опытными врачами-

рентгенхирургами. В исследование MATRIX (Minimizing Adverse Haemorrhagic Events by TRansradial Access Site and Systemic Implementation of angioX) [143] были включены 8404 пациентов с ОКС (48% ИМпST), которые были распределены случайным образом в группы с трансрадиальным или трансфemorальным доступом. Радиальный доступ был ассоциирован с более низким риском кровотечений в месте доступа, сосудистых осложнений и гемотрансфузий. Следует отметить, что трансрадиальный доступ также был ассоциирован со значительным улучшением летальности, что полностью согласуется с данными исследований RIVAL (Radial versus Femoral Access for Coronary Intervention) [144] и RIFLE-STEACS (Radial Versus Femoral Randomized Investigation in ST-Elevation Acute Coronary Syndrome) [145]. По данным исследования MATRIX отсутствовали значимые корреляции между типом ОКС и преимуществами от той или иной стратегии лечения, что позволяет с уверенностью экстраполировать полученные данные на лечение пациентов с ИМпST.

5.2.1.2. Стентирование при первичном ЧКВ

Стентирование коронарной артерии — метод выбора восстановления коронарного кровотока при первичном ЧКВ. По сравнению с баллонной ангиопластикой, стентирование с использованием металлических стентов без лекарственного покрытия (МС) ассоциировано с меньшим риском развития повторных инфарктов и реваскуляризации целевых сосудов, но не приводит к снижению летальности [146, 147]. Использование стентов с лекарственным покрытием (СЛП) позволяет снизить риск повторной реваскуляризации целевых сосудов, по сравнению с МС [148].

В двух последних исследованиях COMFORTABLE (Effect of biolimus-eluting stents with biodegradable polymer vs. bare-metal stents on cardiovascular events among patients with AMI) [149] и EXAMINATION (Everolimus-Eluting Stents Versus Bare-Metal Stents in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction) [150] СЛП нового поколения продемонстрировали лучшую безопасность и схожую или даже относительно лучшую эффективность, по сравнению с СЛП первого поколения, особенно в отношении снижения риска тромбоза стента и рецидивов ИМ. Имплантация СЛП нового поколения также ассоциирована с более низкой частотой повторных вмешательств у пациентов с ОИМ, по сравнению с МС. Более того, по данным последнего исследования, имплантация СЛП ассоциирована со снижением 5-летней летальности от всех причин, по сравнению с МС [151]. В исследовании NORSTENT (Norwegian Coronary Stent) [152] включены 9013 пациентов, перенесших ЧКВ (26% с ИМпST), с последующей рандомизацией в группы СЛП и МС. Несмотря на то, что данные группы

не различались по частоте достижения первичной конечной точки (смерти от любой причины или нефатальный ИМ) в течении 5-летнего периода наблюдения, в группе СЛП выявлена более низкая частота тромбозов стента (0,8% против 1,2%; $p=0,0498$) и целевого сосуда и повторной реваскуляризации (16,5% против 19,8%, $p<0,001$) [152].

Согласно ранее полученным данным, отсроченное стентирование при пЧКВ позволяет снизить частоту микрососудистой обструкции (МСО) и сохранить микроциркуляторный функции. Так, в двух небольших исследованиях продемонстрированы преимущества при отсроченном стентировании в отношении МСО по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца [153, 154]. В более крупном исследовании DANAMI 3-DEFER (DANish Study of Optimal Acute Treatment of Patients with ST-segment Elevation Myocardial Infarction — Deferred versus conventional stent implantation in patients with ST-segment elevation myocardial infarction) [155] отсроченное стентирование у 1215 пациентов с ИМпСТ (48 ч после индексного вмешательства) не оказывало влияния на первичные клинические исходы (смертность от всех причин, нефатальный ИМ, реваскуляризацию не ИСА, по причине ишемии). Рутинное отсроченное стентирование ассоциировано с более высокой частотой реваскуляризаций целевого сосуда. Исходя из полученных данных, рутинное отсроченное стентирование не рекомендуется.

5.2.1.3. Аспирация тромба

В ряде небольших или одноцентровых исследований и одного метаанализа 11 исследований [156] отмечаются преимущества рутинного использования ручной аспирации тромба во время пЧКВ. Однако согласно данным двух крупных (>10000 и >7000 пациентов) рандомизированных контролируемых исследований, которые обладали достаточной мощностью для оценки преимуществ рутинного использования ручной аспирации тромба в сравнении с традиционным ЧКВ, значимая корреляция между клиническими исходами пациентов и ручной аспирацией тромба отсутствует [157-160]. В исследовании TOTAL (Trial of Routine Aspiration Thrombectomy with PCI versus PCI Alone in Patients with STEMI, $n=10732$) возник вопрос относительно безопасности данной манипуляции в связи с увеличением риска инсульта [161]. Так, в подгруппе пациентов с более высокой тромбонагрузкой (размер тромба ≥ 3), ручная аспирация тромба ассоциирована с более низкой смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний (170 (2,5%) против 205 (3,1%); отношение рисков (HR) 0,80, доверительный интервал (ДИ) 95% 0,65-0,98; $p=0,03$), но более высокой частотой развития инсультов или транзиторных ишемических атак (55 (0,9%) против 34 (0,5%); отношение шансов (ОШ) 1,56, ДИ 95% 1,02-

2,42, $p=0,04$). Значение p для выявленных корреляций составило 0,32 и 0,34, соответственно [162].

В исследованиях Taste [157] и TOTAL [159] ручная аспирация тромба была выполнена 1-5% рандомизированных пациентов. Исходя из представленных данных и результатов последнего метаанализа [162], рутинная аспирация не рекомендуется, но может быть выполнена в случае большого резидуального тромба.

5.2.1.4. Многососудистая коронарная реваскуляризация

Многососудистая болезнь широко распространена среди пациентов с ИМпСТ (выявляется примерно у 50%) [163, 164]. Стандартной рекомендацией является открытие ИСА, так как доказательства о немедленной (профилактической) реваскуляризации коронарных артерий с гемодинамически значимыми стенозами противоречат друг другу. Ранее сообщалось, что пациенты с обширными атеросклеротическими поражениями других коронарных артерий имеют более медленное восстановление сегмента ST и неблагоприятный прогноз после пЧКВ [163]. Согласно данным Сердечно-сосудистый регистра США и Регистрационной системы коронарных вмешательств в штате Нью-Йорк отмечается увеличение числа неблагоприятных событий, включая летальные исходы, у пациентов, перенесших многососудистую реваскуляризацию, по сравнению с открытием ИСА при ЧКВ. Пациенты с кардиогенным шоком были исключены из анализа [165, 166].

В настоящее время отмечается небольшое число рандомизированных клинических исследований, изучавших данный вопрос. Все эти исследования были небольшими (с когортой пациентов от 69 до 885). В одном исследовании было включено 214 пациентов с ИМпСТ, рандомизированных в три группы исследования: ангиопластика ИСА, одновременное стентирование других коронарных артерий и этапная реваскуляризация не-ИСА. При среднем периоде наблюдения в 2,5 года пациенты в группе ангиопластики ИСА имели более высокую частоту неблагоприятных сердечных событий (т.е. смерть, повторный инфаркт, повторная госпитализация по поводу ОКС и повторная коронарная реваскуляризация), в отличие от пациентов других групп [167]. После этого исследования четыре рандомизированных клинических исследования провели сопоставительный анализ ЧКВ ИСА и полной реваскуляризации: PRAMI (Preventive Angioplasty in Acute Myocardial Infarction) ($n=465$, период наблюдения — 23 мес.) [168], CvLPRIT (Complete Versus Lesion-Only Primary PCI Trial) ($n=296$, период наблюдения — 12 мес.) [169], DANAMI-3-PRIMULTI (Complete revascularisation versus treatment of the culprit lesion only in patients with ST-segment elevation myocardial infarction and multivessel disease) ($n=627$,

период наблюдения — 27 мес.) [170], и Compare-Acute (Comparison Between FFR Guided Revascularization Versus Conventional Strategy in Acute STEMI Patients With Multivessel disease) (n=885, период наблюдения — 12 мес.) [171]. ЧКВ не ИСА проводилось либо во время индексного вмешательства (PRAMI и Compare-Acute), или этапно в течение времени госпитализации (DANAMI-3-PRIMULTI) или в любое время до выписки (одновременно или этапно) (CVLPRIT). Показаниями к проведению ЧКВ не ИСА по данным ангиографии были стенозы $\geq 50\%$ (PRAMI), $>70\%$ (CVLPRIT) или фракционный резерв кровотока (ФРК) (DANAMI-3-PROMULT и Compare Acute). Первичные исходы (композитная конечная точка) были значимы хуже в группе полной реваскуляризации по данным 4 исследований. Общая смертность значимо не различалась в данных исследованиях. Частота повторных реваскуляризаций была значимо ниже в группе полной реваскуляризации по данным исследований PRAMI, DANAMI-3-PRIMULTI и Compare Acute. Частота развития нефатального ИМ была ниже в группе ЧКВ не-ИСА только по данным исследования PRAMI. Согласно данным трех метаанализов вмешательства на других коронарных артериях не привело к снижению частоты летальных исходов и ИМ [172-174] (ни один из данных метаанализов не включал исследование Compare Acute, а в одном [173] не учитывались данные исследования DANAMI-3-PRIMULTI). В соответствии с представленными данными, реваскуляризация не ИСА показана пациентам с ИМпСТ при многососудистых поражениях до выписки из стационара. В связи с тем, что определение оптимального времени проведения реваскуляризации (одномоментно или этапно) требует дополнительных исследований, отсутствуют рекомендации относительно проведения одномоментного или этапного вмешательства.

5.2.1.5. Внутриаортальная баллонная контрпульсация

По данным исследования CRISP AMI (Counterpulsation to Reduce Infarct Size Pre-PCI-Acute Myocardial Infarction) отсутствуют преимущества проведения рутинной внутриаортальной баллонной контрпульсации (ВБК) при переднем ИМ без признаков шока [175]. Применение ВБК также сопровождается увеличением частоты кровотечений, что согласуется с ранее полученными данными о проведении ВБК у пациентов в группе высокого риска без признаков кардиогенного шока [176]. Более того, согласно данным последнего рандомизированного исследования отсутствуют доказательства положительного влияния ВБК на клинические исходы у пациентов с ИМ и кардиогенным шоком [177]. Особенности гемодинамической поддержки у пациентов с кардиогенным шоком представлены в Главе 8.

Особенности проведения первичного коронарного вмешательства

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
Стратегия ИСА		
Показано выполнение первичного ЧКВ на ИСА [114, 116, 139, 140].	I	A
Пациентам с симптомами или признаками повторяющейся или сохраняющейся ишемии после первичного ЧКВ показано проведение новой КАГ с ЧКВ, при наличии показаний.	I	C
Техника ИСА		
При ЧКВ рекомендуется проведение стентирования, а не баллонной ангиопластики. [146, 147].	I	A
При первичном ЧКВ рекомендуется использовать СЛП нового поколения, в отличие от МС [148-151, 178, 179].	I	A
Радиальный доступ предпочтительнее бедренного, если вмешательство выполняется опытным врачом-рентгенохирургом [143-145, 180].	I	A
Не рекомендуется рутинное использование аспирации тромба [157, 159].	III	A
Не рекомендуется рутинное использование отсроченного стентирования [153-155].	III	B
Стратегия не-ИСА		
Рутинная реваскуляризация не-ИСА должна быть рассмотрена у пациентов с ИМпСТ и многососудистым поражением до выписки из больницы [167-173].	Ila	A
ЧКВ на не-ИСА во время индексного вмешательства показано пациентам с кардиогенным шоком.	Ila	C
Пациентам с продолжающейся ишемией и большой площадью поврежденного миокарда показано АКШ, в случае если ЧКВ на ИСА не может быть выполнено.	Ila	C

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности.

Сокращения: СЛП — стент с лекарственным покрытием, МС — металлический стент без лекарственного покрытия, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ИМпСТ — инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, ИСА — инфаркт-связанная артерия, АКШ — аортокоронарное шунтирование, КАГ — коронароангиография.

5.2.2. Медикаментозная терапия во время вмешательства

5.2.2.1. Ингибирование тромбоцитов

Пациентам, перенесшим пЧКВ, показана ДАТ, сочетание аспирина с ингибиторами рецепторов P2Y₁₂, и парентеральными антикоагулянтами. Аспирин может приниматься перорально, включая разжевывание, или в/в для полного ингибирования тромбоксан-А₂-зависимой активации тромбоцитов. Пероральная доза простой формы аспирина (в отличие от кишечнорастворимой формы) составляет 150-300 мг. Имеется ограниченное число клинических данных относительно оптимальной в/в дозы аспирина. Учитывая, что биодоступность перорального аспирина составляет 50%, соответствующая доза составляет 75-150 мг. Согласно фармакологическим исследованиям, данный низкий диапазон доз позволяет избежать ингибирования циклооксигеназы-

2-зависимого синтеза простациклина. По данным последнего рандомизированного исследования выявлено, что однократная доза ацетилсалициловой кислоты 250 или 500 мг в/в против 300 мг перорально была ассоциирована с более быстрым и полным ингибированием генерации тромбоксана и агрегации тромбоцитов через 5 мин, с сопоставимой частотой развития кровотечений [181].

Недостаточно доказательств относительно времени введения ингибиторов рецепторов P2Y₁₂ пациентам с ИМпСТ. Исследование ATLANTIC (Administration of Ticagrelor in the Cath Lab or in the Ambulance for New ST Elevation Myocardial Infarction to Open the Coronary Artery) [182] является единственным рандомизированным исследованием по оценке безопасности и эффективности введения ингибиторов рецепторов P2Y₁₂ в различные временные периоды у пациентов с ИМпСТ. В данном исследовании сопоставлялись эффекты начала приема тикагрелора на догоспитальном этапе во время транспортировки пациента в ЧКВ-центр или стационарном этапе [182]. Средняя временная разница между двумя стратегиями лечения составила 31 мин. В исследовании не были достигнуты конечные точки, снижение сегмента ST или кровотока в ИСА 3 степени по Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI). Частота крупных и некрупных кровотечений была одинакова в двух группах исследования. В то время как отсутствуют доказательства относительно эффективности введения ингибиторов рецепторов P2Y₁₂ на догоспитальном этапе, введение ингибиторов рецепторов P2Y₁₂ является стандартной практикой в Европе во время транспортировки пациента в ЧКВ-центр и соответствует данным фармакокинетики. Более того, ранее лечение высокими дозами клопидогреля имеет большую эффективность по сравнению с приемом препарата в рентгеноперационной по данным наблюдательных исследований и одного небольшого рандомизированного исследования [183–185]. Таким образом, представленные данные свидетельствуют о том, что ранний прием предпочтителен при длительных временных задержках. Однако в случае, если диагноз ИМпСТ под сомнением, введение ингибиторов рецепторов P2Y₁₂ не рекомендуется до точной постановки диагноза.

Предпочтительным ингибитором рецепторов P2Y₁₂ являются прасугрел (однократная нагрузочная доза 60 мг, затем ежедневно по 10 мг) или тикагрелор (однократная нагрузочная доза 180 мг, затем по 90 мг дважды в день). Действие данных препаратов начинается быстрее, и они более эффективны и ассоциированы с лучшими клиническими исходами, по сравнению с клопидогрелем [186, 187]. Прасугрел противопоказан пациентам с инсультом/транзиторной ишемической атакой в анамнезе, а также пациентам ≥75 лет или пациентам с массой тела <60 кг, так как

отсутствуют данные об эффективности его применения в данных подгруппах пациентов. В случае применения прасугрела у данных пациентов показано использование небольшой дозы (5 мг) [188]. Тикагрелор может привести к временному диспноэ во время начала терапии, которое не ассоциировано с морфологическими и функциональными изменениями в легких и, как правило, не является причиной отмены препарата [189]. Ни прасугрел, ни тикагрелор не показаны пациентам с геморрагическим инсультом в анамнезе, пациентам, принимающих пероральные антикоагулянты или пациентам с дисфункцией печени средней/острой степени тяжести.

В случае если ни один из этих препаратов недоступен (или они противопоказаны) показан прием клопидогреля в дозировке 600 мг перорально [190]. Отсутствуют данные по сравнению клопидогреля и плацебо в крупных исследованиях по оценке клинических исходов после пЧКВ, однако высокая нагрузочная доза клопидогреля 600 мг с поддерживающей дозой 150 мг в течение первой недели является более эффективной по сравнению с нагрузочной дозой 300 мг с поддерживающей дозой 75 мг в подгруппе ЧКВ пациентов в исследовании CURRENT-OASIS 7 (Clopidogrel and aspirin Optimal Dose usage to reduce recurrent events-Seventh organization to assess strategies in ischaemic syndromes) [190]. Использование высокой нагрузочной дозы клопидогреля также позволяет достичь быстрого ингибирования рецепторов аденозиндифосфата. Все ингибиторы рецепторов P2Y₁₂ должны использоваться с осторожностью у пациентов с высоким риском кровотечений или выраженной анемией.

Кангрелор является сильным в/в обратимым ингибитором P2Y₁₂ с быстрым временем действием и окончанием действия. Оценка данного препарата проводилась в трех рандомизированных контролируемых исследованиях, включающих пациентов с ЧКВ по поводу стабильной стенокардии или ОКС против нагрузочной дозы клопидогреля или плацебо [191–193]. Объединенный анализ данных трех исследований показал, что прием кангрелора, с одной стороны, ассоциирован со снижением риска периоперационных ишемических осложнений, но, с другой, с повышенным риском кровотечений [194]. В связи с тем, что ни один сильный ингибитор P2Y₁₂ (прасугрел или тикагрелор) не применялся у пациентов с ОКС и только у 18% включенных пациентов с ИМпСТ [193], это ограничивает применимость данных результатов для ведения пациентов с ИМпСТ. Тем не менее, кангрелор может применяться у пациентов, которые не получили ингибитор P2Y₁₂ во время ЧКВ или у тех, у кого не абсорбируются оральные препараты.

Применение блокаторов гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов на догоспитальном этапе до пЧКВ не продемонстрировало клинических

преимуществ и было ассоциировано с высоким риском кровотечений, по сравнению с его рутинным применением во время ЧКВ [195, 196]. Применение абциксимаба в сочетании с нефракционированным гепарином во время вмешательства, также не продемонстрировало клинических преимуществ по сравнению с бивалирудином [197]. Применение блокаторов гликопротеиновых П₂/П₃ рецепторов тромбоцитов целесообразно в случае большого тромба, медленного кровотока или отсутствия кровотока, или других тромбассоциированных осложнений по данным ангиографии. Однако данная стратегия не была исследована в рандомизированных исследованиях. Таким образом, отсутствуют доказательства о целесообразности рутинного применения блокаторов гликопротеиновых П₂/П₃ рецепторов тромбоцитов во время пЧКВ. Отсутствуют данные о преимуществе внутрикоронарного введения блокаторов гликопротеиновых П₂/П₃ рецепторов тромбоцитов, по сравнению с в/в введением [198].

5.2.2.2. Антикоагуляция

Антикоагулянты при пЧКВ включают нефракционированный гепарин (НФГ), эноксапарин и бивалирудин. Использование фондапаринукса не рекомендуется во время пЧКВ, так как ассоциировано с потенциальным вредом по данным исследования OASIS 6 (Organization for the Assessment of Strategies for Ischemic Syndromes 6) [199].

Отсутствуют плацебо-контролируемые исследования по оценке эффективности применения НФГ при пЧКВ, но имеется широкий опыт его практического применения. Доза НФГ соответствует стандартным рекомендациям при ЧКВ (т.е. болюс 70-100 ед./кг). Отсутствуют убедительные данные о необходимости использования активированного времени свертывания для подбора дозы или мониторинга НФГ, однако в случае его использования, не должно приводить к задержке времени реканализации ИСА. В рандомизированном открытом исследовании ATOLL (Acute myocardial infarction Treated with primary angioplasty and inTravenous enOxaparin or unfractionated heparin to Lower ischaemic and bleeding events at short- and Long-term follow-up), включавшем 910 пациентов с ИМпСТ, проведено сравнение болюса эноксапарина 0,5 мг/кг в/в и НФГ [200]. Прием эноксапарина (относительное снижение риска на 17%, $p=0,063$) не ассоциирован со снижением частоты достижения первичных комpositных точек, таких как 30-дневная летальность, ИМ, неуспешная вмешательство, или крупной кровотечение, однако отмечается снижение частоты достижения комpositных вторичных точек (смерть, повторный ИМ или ОКС или экстренной реваскуляризации). Следует отметить, что отсутствуют убедительные доказательства увеличения частоты кровотечений после применения

эноксапарина, по сравнению с НФГ [200]. Согласно анализу данных исследования ATOLL (87% популяции исследования), в/в введение эноксапарина более эффективно в отношении снижения частоты достижения первичных конечных точек, ишемических конечных точек, летальности и частоты развития крупных кровотечений, по сравнению с НФГ [201]. По данным метаанализа 23 исследования по ЧКВ (30966 пациентов, 33% — пЧКВ), эноксапарин ассоциирован со значимым снижением летальности, в отличие от НФГ. Влияние эноксапарина было особенно сильным в группе пЧКВ и было ассоциировано со снижением частоты развития крупных кровотечений [202]. В соответствии с полученными данными, эноксапарин показан пациентам с ИМпСТ.

В 5 рандомизированных контролируемых исследованиях у пациентов с ИМпСТ проводилось сравнение эффективности терапии бивалирудином и НФГ в комбинации с ингибиторами П₂/П₃ гликопротеиновых рецепторов и без нее [197, 203-207]. Метаанализ данных исследований не выявил преимуществ применения бивалирудина в отношении летальности или снижения риска развития крупных кровотечений, однако выявлено увеличение риска острого тромбоза стента [208]. По данным исследования MATRIX, включившем 7213 пациентов с ОКС (56% с ИМпСТ), применение бивалирудина не ассоциировано со снижением частоты достижения первичных комpositных конечных точек (смерть, ИМ или инсульт), по сравнению с НФГ. Бивалирудин был ассоциирован с более низкой общей и сердечно-сосудистой летальностью, более низкой частотой кровотечений, но более высокой частотой тромбоза стентов [209]. Недавно опубликованные результаты поданализа ИМпСТ подтверждают отсутствие статистически значимых корреляций между типом ОКС и клиническими исходами [210]. По данным исследования MATRIX, пролонгированная инфузия бивалирудином после ЧКВ и не приводит к улучшению клинических исходов, по сравнению с инфузией бивалирудином во время ЧКВ [209]. Однако по данным ретроспективного анализа пролонгированное применение бивалирудина с введением полной ЧКВ дозы было ассоциировано с более низкой частотой ишемических событий и кровотечений, что в целом соответствует инструкции препарата [209]. В соответствии с приведенными данными, бивалирудин показан пациентам с ИМпСТ, особенно пациентам с высоким риском развития кровотечений [197, 211, 212]. Бивалирудин также показан пациентам с гепарин-индуцированной тромбоцитопенией.

Рутинная антикоагулянтная терапия после вмешательства не показана после первичного ЧКВ, за исключением случаев, когда имеются отдельные указания либо на полную дозу антикоагулянта (например, из-за фибрилляции предсердий (ФП),

механических протезов клапанов сердца или тромбоза ЛЖ) [2] или низкой дозы для профилактики венозной тромбоэмболии у пациентов, которые нуждаются в длительном постельном режиме.

**Антитромбоцитарная терапия^a
у пациентов во время первичного ЧКВ и после**

Рекомендации	Класс ^b	Уровень ^c
Антитромбоцитарная терапия		
Применение ингибитора P2Y ₁₂ рецепторов (prasugrel или ticagrelor) или клопидогрела (если prasugrel и ticagrelor недоступны или противопоказаны) показано до начала ЧКВ (или, в крайнем случае, во время ЧКВ) и должно быть продолжено в течение 12 мес., если нет противопоказаний, таких как высокий риск развития кровотечений [186, 187].	I	A
Незамедлительный прием аспирина (перорально или в/в) показан всем пациентам при отсутствии противопоказаний [213, 214].	I	B
Применение ингибиторов гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов показано при отсутствии кровотока или тромботических осложнениях.	IIa	C
Кангрелор показан пациентам, которые не получили ингибитор P2Y ₁₂ рецепторов [192-194].	IIb	A
Антикоагулянтная терапия		
Антикоагулянты во время первичного ЧКВ рекомендованы всем пациентам в дополнение к антитромбоцитарной терапии.	I	C
Рекомендовано рутинное использование НФГ.	I	C
У пациентов с гепарин-индуцированной тромбоцитопенией во время ЧКВ в качестве антикоагулянта рекомендован бивалирудин.	I	C
Должно быть рассмотрено рутинное использование эноксапарина в/в [200-202].	IIa	A
Должно быть рассмотрено рутинное использование бивалирудина [209, 215].	IIa	A
Фондапаринукс не рекомендован при первичном ЧКВ [199].	III	B

Примечание: ^a — дозы представлены в таблице 6, ^b — класс рекомендаций, ^c — уровень доказательности.

Сокращения: ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, в/в — внутривенный, НФГ — нефракционированный гепарин.

5.2.2.3. Терапия для уменьшения размера инфаркта и МСО

Окончательный размер ИМ и МСО являются основными независимыми предикторами отдаленной летальности у выживших пациентов после ИМпСТ [216, 217]. МСО определяется как неадекватная перфузия миокарда после успешного механического открытия ИСА, которая вызвана рядом факторов [218]. МСО диагностируется сразу после проведения ЧКВ при кровотоке по шкале TIMI <3 или при кровотоке TIMI 3 и MBG 0-1 или при снижении сегмента ST к изолинии в течение 60-90 мин <70%. Другими неинвазивным методами диагностики МСО являются позднее накопление гадолиния по данным МРТ сердца, (является золотым стандартом диагнос-

**Таблица 6
Дозы антиагрегантов и антикоагулянтов
для лечения пациентов с первичным ЧКВ
или при отсутствии реперфузионной терапии**

Дозы парентеральных антикоагулянтов и антитромбоцитарных препаратов при ЧКВ	
Антитромбоцитарные препараты	
Ацетилсалициловая кислота	Нагрузочная доза 150-300 мг перорально или 75-250 мг в/в, а затем поддерживающая доза 75-100 мг/сут.
Клопидогрел	Нагрузочная доза 600 мг перорально, а затем поддерживающая доза 75 мг/сут.
Прасугрел	Нагрузочная доза 60 мг перорально, а затем поддерживающая доза 10 мг/сут. У пациентов с массой тела ≤60 кг, поддерживающая доза 5 мг/сут. Прасугрел противопоказан пациентам с инсультом в анамнезе. Применение прасугрела не рекомендовано у пациентов ≥75 лет, но в случае необходимости может быть использована доза 5 мг/сут.
Тикагрелор	Нагрузочная доза 180 мг перорально, а затем поддерживающая доза 90 мг 2 раза/сут.
Абциксимаб	Болюс в/в 0,25 мг/кг и в/в 0,125 мг/кг (с интервалом 10 мин) в течение 12 ч
Эптифибатид	Два болюса в/в 180 мкг (с интервалом 10 мин) с последующей инфузией 2,0 мкг/кг/мин в течение 18 ч
Тирофибан	в/в 25 мкг/кг в течение 3 мин, с последующей поддерживающей инфузией 0,15 мкг/кг/мин в течение 18 ч
Дозы парентеральных антикоагулянтов	
НФГ	Болюс в/в 70-100 ед./кг, если не используются ингибиторы GP-рецепторов IIb/IIIa тромбоцитов Болюс в/в 50-70 ед./кг, если планируются ингибиторы GP-рецепторов IIb/IIIa тромбоцитов
Эноксапарин	0,5 мг/кг болюс в/в
Фондапаринукс	0,75 мг/кг болюс в/в с последующей инфузией 1,75 мг/кг/ч до 4 ч после процедуры
Дозы парентеральных антикоагулянтов и антитромбоцитарных препаратов при отсутствии реперфузионной терапии	
Антитромбоцитарные препараты	
Ацетилсалициловая кислота	Нагрузочная доза 150-300 мг перорально, а затем поддерживающая доза 75-100 мг/сут.
Клопидогрел	Нагрузочная доза 300 мг перорально, а затем поддерживающая доза 75 мг/сут. Перорально
Антикоагулянты	
НФГ	Дозы, как при тромболитической терапии (табл. 7)
Эноксапарин	Дозы, как при тромболитической терапии (табл. 7)
Фондапаринукс	Дозы, как при тромболитической терапии (табл. 7)

Сокращения: в/в — внутривенный, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, НФГ — нефракционный гепарин.

тики и оценки МСО), ЭхоКГ с контрастом, однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) и позитронная эмиссионная томография (ПЭТ) [218]. По данным небольших клинических исследований коронарное посткондиционирование, ишемическое посткондиционирование, ранее в/в

введение метопролола, блокаторов гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов, препаратов для регуляции митохондриального оксида азота, аденозина, модуляторов глюкозы, гипотермии и ряд других методов продемонстрировали значимые преимущества при снижении степени ишемического/реперфузионного повреждения [217, 219] в виду отсутствия утвержденной целевой терапии, положительно ассоциированной с улучшением клинических исходов. Таким образом, снижение ишемического/реперфузионного повреждения и, в частности, степени выраженности МСО, требует дальнейшего изучения для улучшения функции желудочков в отдаленный период после ИМпST.

5.3. Тромболизис и фармакоинвазивная стратегия

5.3.1. Преимущества и показания к тромболизису

Тромболизис является важной стратегией реперфузии в случае, если первичное ЧКВ не может быть выполнено в отведенные сроки. Тромболизис позволяет избежать 30 смертей на 1000 пациентов, получивших тромболизис в течение 6 ч после начала симптомов [220]. Наибольшее абсолютное преимущество тромболизиса выявлено среди пациентов в группе высокого риска, включая пожилых, и при начале лечения <2 ч после начала симптомов [138, 221]. При отсутствии противопоказаний, тромболизис показан в течение 12 ч после начала манифестации симптомов, если первичное ЧКВ не может быть выполнено в течение 120 мин с момента постановки диагноза ИМпST (рис. 3). В случае позднего обращения пациента (особенно >3 ч) [98, 120, 121], его следует транспортировать в ЧКВ-центр, так как эффективность и преимущества тромболизиса уменьшаются по мере увеличения времени с момента начала манифестации симптомов [120]. При наличии противопоказаний к тромболизису, важно взвесить все преимущества тромболизиса и возможные побочные эффекты, опасные для жизни пациента, и принять в расчет наличие альтернативных стратегий лечения, таких как отсроченное ЧКВ.

Тромболитическая терапия		
Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
В случае выбора тромболизиса в качестве реперфузионной стратегии, рекомендуется начать его сразу после постановки диагноза ИМпST, предпочтительно на догоспитальном этапе [96, 98, 123, 222].	I	A
Рекомендуется использовать фибрин-специфические средства (т.е. тенектеплаза, альтеплаза или ретеплаза) [223, 224].	I	B
Для пациентов в возрасте ≥75 лет следует вводить половину дозы тенектеплазы [121].	Ila	B
Антиагрегантная терапия в сочетании с тромболизисом		
Рекомендовано использование ацетилсалициловой кислоты перорально или в/в [213].	I	B

Клопидогрел назначается дополнительно к ацетилсалициловой кислоте [225, 226].	I	A
ДАТ (ацетилсалициловая кислота + ингибитор рецепторов P2Y ₁₂) показана пациентам после тромболизиса с последующей ЧКВ в течение 1 года.	I	C
Антикоагулянтная терапия в сочетании с тромболизисом		
Антикоагулянт назначается пациентам, получившим тромболизис до реваскуляризации, или до выписки из стационара в течение 8 сут. [199, 224, 227-233]. Антикоагулянтом может быть:	I	A
• Эноксапарин в/в с последующим п/к введением (предпочтительнее НФГ) [227-232].	I	A
• НФГ с учётом веса в/в болюс с последующей инфузией [224].	I	B
• У пациентов, получивших стрептокиназу: фондпаринукс в/в с последующим п/к введением через 24 ч [199, 233].	Ila	B
Транспортировка после тромболизиса		
Всем пациентам немедленно после тромболизиса рекомендован перевод в ЧКВ-центр [121, 124, 126-130, 234].	I	A
Вмешательства после тромболизиса		
Экстренная КАГ и ЧКВ рекомендованы всем пациентам с СН/шоком по показаниям [124, 235]. Спасительное ЧКВ показано пациентам, в случае неуспешного тромболизиса (снижение сегмента ST менее чем на 50% от исходного уровня через 60-90 мин) или при наличии у пациента гемодинамических нарушений или неадекватной электрической активности, или ухудшение симптомов ишемии [121, 124, 236].	I	A
КАГ и ЧКВ ИСА, при наличии показаний, рекомендованы между 2 и 24 ч после успешного тромболизиса [125-128, 234].	I	A
Экстренная КАГ и ЧКВ при необходимости показаны в случае рецидивирующей ишемии или доказательств реокклюзии после успешного тромболизиса [124].	I	B

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — клопидогрел является ингибитором P2Y₁₂ и препаратом выбора после тромболизиса, но через 48 часов после тромболизиса можно рассмотреть переход к прасугрелю/тикагрелору у пациентов, которым выполнено ЧКВ.

Сокращения: ДАТ — двойная антиагрегантная терапия, ИСА — инфаркт связанная артерия, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ИМпST — инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, КАГ — коронароангиография, НФГ — нефракционированный гепарин, СН — сердечная недостаточность.

Дозы тромболитических и антитромбоцитарных препаратов представлены в таблице 7.

5.3.2. Догоспитальный тромболизис

В метаанализе шести рандомизированных исследований (n=6434) проведение догоспитального тромболизиса было ассоциировано с 17% снижением смертности по сравнению с внутривенным тромболизисом [123], особенно в случае инициации в первые 2 ч от начала манифестации симптомов [138]. Представленные данные, а также данные последних исследований поддерживают догоспитальную инициацию тромболитической терапии, при

нализом [129, 130] показали, что ранняя рутинная КАГ с последующим ЧКВ (при необходимости) после тромболитического лечения снижает вероятность повторного инфаркта и рецидивирующей ишемии по сравнению со стратегией “бдительного ожидания”, которая подразумевала проведение КАГ и реваскуляризации только у пациентов со спонтанной или индуцированной выраженной ишемией или дисфункцией ЛЖ, или у пациентов с положительным стресс-тестом. Проведение раннего рутинного ЧКВ после тромболитического лечения не ассоциировалось с возрастанием риска нежелательных явлений (инсульта или большого кровотечения) среди подгрупп пациентов. Таким образом, ранняя КАГ с последующим ЧКВ, если показано, также является рекомендуемым стандартом ведения после успешного тромболитического лечения (рис. 3).

Важнейшей проблемой является оптимальный временной интервал между успешным тромболитическим лечением и ЧКВ; в исследованиях имел место широкий диапазон временных задержек: от 1,3 ч в исследовании Combined Angioplasty and Pharmacological Intervention versus Thrombolytics Alone in Acute Myocardial Infarction (CAPITAL AMI) [240] до 17 ч в исследованиях Grupo de Analisis de la Cardiopatía Isquémica Aguda (GRACIA)-1 [234] и STREAM [121]. В анализе шести рандомизированных исследований ранняя КАГ (<2 ч) после тромболитического лечения не ассоциировалась с повышенным риском 30-дневной летальности/повторного инфаркта или большого госпитального кровотечения, в свою очередь меньшая временная задержка от начала развития симптомов до КАГ (<4 ч) ассоциировалась со снижением вероятности 30-дневной и годовой летальности/повторного инфаркта и рецидива ишемии в 30-дневный период наблюдения [125]. Основываясь на этом анализе, а также на исследованиях, имеющих среднюю задержку между началом тромболитического лечения и КАГ от 2 до 17 ч [121, 126-128], рекомендуемым временным окном является 2-24 ч после успешного тромболитического лечения.

5.3.4. Сравнение тромболитических препаратов

Предпочтительным является фибринспецифический препарат [224]. Однократное введение тенектеплазы в виде болюса в дозе, подобранной по весу, было сопоставимо с ускоренным введением тканевого активатора плазминогена по снижению 30-дневной смертности, но безопаснее в отношении нецеребральных кровотечений и потребности в гемотрансфузии, что удобнее при использовании на догоспитальном этапе [223].

5.3.5. Дополнительная антиагрегантная и антикоагулянтная терапия

Исследования ранее показали, что эффекты аспирина и тромболитика (стрептокиназа) суммируются

[213]. Нагрузочная доза аспирина должна быть дана внутрь или в/в с последующим назначением ежедневной поддерживающей дозы (75-100 мг) с пероральным путем введения. Клопидогрел в сочетании с аспирином снижает риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и общей смертности у пациентов после тромболитического лечения [225, 226]. Прасугрел и тикагрелор пока не изучались как дополнение к тромболитическому лечению. Также нет доказательств, что введение ингибиторов GP IIb/IIIa положительно влияют на перфузию миокарда или исходы у пациентов, получивших тромболитическое лечение, при этом увеличивается риск кровотечения [242].

Парентеральные антикоагулянты предпочтительно назначать до реваскуляризации (если она выполнена). В противном случае, их следует назначать продолжительностью не менее 48 ч или на время пребывания в больнице до 8 дней. Несмотря на повышенный риск большого кровотечения, клинические преимущества эноксапарина над НФГ были продемонстрированы в исследовании ASsessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic 3 (ASSENT 3) (n=6095) [227]. В крупном исследовании Enoxaparin and Thrombolysis Reperfusion for Acute myocardial infarction Treatment—Thrombolysis In Myocardial Infarction 25 (ExTRACT—TIMI 25) (n=20506) более низкая доза эноксапарина назначалась пациентам в возрасте ≥75 лет и лицам с нарушением функции почек (клиренс креатинина <30 мл/мин). Эноксапарин ассоциировался со снижением риска смерти и повторного инфаркта в течение 30 дней по сравнению с НФГ в дозе, рассчитанной на вес, но ценой значительного увеличения нецеребральных кровотечений. Клинические преимущества эноксапарина заключались в отсутствии смерти, нефатальных инфарктов и внутричерепных кровотечений [229, 230]. Наконец, крупное исследование OASIS-6 продемонстрировало что фондапаринукс имеет преимущества над плацебо и НФГ в предотвращении смерти и повторного инфаркта [199, 233] особенно у пациентов, получивших стрептокиназу.

В большом исследовании со стрептокиназой [243] было выявлено значительно меньшее количество повторных инфарктов при инфузии в течение 48 ч бивалирудина по сравнению с НФГ, хотя ценой незначительного повышения частоты нецеребральных кровотечений. Бивалирудин в сочетании с фибрин-специфическими тромболитиками не изучался. Таким образом, нет доказательств в поддержку прямых ингибиторов тромбина в качестве дополнения к тромболитическому лечению.

Внутривенное введение тенектеплазы в дозе, рассчитанной по весу, аспирин и клопидогрель, назначаемые перорально, и эноксапарин с внутривенным и последующим подкожным введением до проведения ЧКВ (реваскуляризации), представляют собой

Таблица 8

Противопоказания к тромболитической терапии

Абсолютные
Геморрагический инсульт или инсульт неизвестного происхождения любой давности
Ишемический инсульт в предыдущие 6 мес.
Травма или опухоли головного мозга, артериовенозная мальформация
Большая травма/операция/травма головы в течение предыдущего мес.
Желудочно-кишечное кровотечение в течение предыдущего мес.
Периодические кровотечения (исключая месячные)
Диссекция аорты
Пункции в течении суток (биопсия печени, люмбарная пункция)
Относительные
Транзиторная ишемическая атака в течение предыдущих 6 мес.
Оральная антикоагулянтная терапия
Беременность или 1 неделя после родов
Резистентная гипертония (САД >180 мм рт.ст. и/или диастолическое АД >110 мм рт.ст.)
Тяжелое заболевание печени
Инфекционный эндокардит
Обострение язвенной болезни
Продолжительная или травматичная реанимация

Сокращение: АД — артериальное давление, САД — систолическое артериальное давление.

антитромботический “коктейль”, наиболее широко изученный при фармакоинвазивной стратегии [121, 126, 128, 242, 244].

5.3.6. Осложнения тромболизиса

Тромболитическая терапия в первые сутки сопряжена с риском развития инсульта, что в значительной степени связано с церебральным кровоизлиянием [220]. Пожилой возраст, низкий вес, женский пол, цереброваскулярные заболевания в анамнезе и артериальная гипертензия при поступлении являются важными предикторами внутричерепного кровоизлияния [245]. В последних исследованиях частота внутричерепных кровоизлияний составляет 0,9-1,0% [121, 223, 246]. В исследовании STREAM исходный риск внутричерепного кровоизлияния у пациентов старше 75 лет был снижен после коррекции протокола введения тенектеплазы с уменьшением дозы на 50%. Данные ряда исследований свидетельствуют о том, что большие нецеребральные кровотечения имели место у 4-13% пациентов [121, 223, 224, 246]. Применение стрептокиназы ассоциируется с гипотонией, редко возможны выраженные аллергические реакции, поэтому следует избегать повторного ее использования.

5.3.7. Противопоказания к тромболитической терапии

Короткая успешная реанимация не является противопоказанием к тромболитической терапии. У пациентов с рефрактерной остановкой сердца тромболитическая терапия не эффективна, увеличивает риск кровотечения и поэтому не рекомендуется. Продолжительная или травматичная, но успешная реанимация увеличивает риск геморрагических осложнений и является относительным противопоказанием к тромболизису [247]. В таблице 8 представлены абсолютные и относительные противопоказания к тромболитической терапии.

5.4. Операция аортокоронарного шунтирования

Для пациентов с явной ИСА при непригодной анатомии для ЧКВ следует рассмотреть выполнение операции аортокоронарного шунтирования (АКШ), а также с большой площадью миокарда в зоне ишемии или с кардиогенным шоком [248]. У пациентов с механическими осложнениями ИМ, которым требуется коронарная реваскуляризация, проведение АКШ рекомендуется вместе с реконструктивной операцией. У пациентов с ИМпСТ при неуспехе ЧКВ эффективность экстренного АКШ сомнительна. При продолжительной задержке реперфузии уменьшается объем жизнеспособного миокарда, что отрицательно влияет на прогноз и увеличивает хирургический риск.

В отсутствии рандомизированных исследований оптимальное время для проведения неэкстренного

АКШ у стабилизированных пациентов после ИМ должно определяться индивидуально. Ниже представлены данные Калифорнийского регистра пациентов, которые перенесли срочное (<3 дня, n=4676) или отсроченное (≥3 дня, n=4800) АКШ после ИМ [249]. Пациенты, перенесшие срочное АКШ, имели более высокий уровень смертности (нескорректированная смертность 5,6% против 3,8%, скорректированное ОШ 1,40, ДИ 95% 1,12-1,74, P<0,001), причем наибольшая летальность наблюдается у пациентов, у которых операция выполнена в день развития ИМ (8,2%). Причем не дифференцировали ИМбпСТ и ИМпСТ, поэтому пациенты с более высоким риском чаще подвергались лечению в срочном порядке. Пациенты с гемодинамической нестабильностью или высоким риском рецидива ишемических событий (пациенты с большой площадью ишемизированного миокарда при критических стенозах коронарных артерий или рецидивирующей ишемии) должны оперироваться как можно скорее, не дожидаясь полного восстановления функции тромбоцитов после отмены ДАТ. Для всех других пациентов период ожидания может составлять 3-7 дней (по крайней мере 3 дня после отмены тикагрелора [187, 250], 5 дней для клопидогреля и 7 дней для прасугреля) [7], в это время рекомендуется продолжить назначение аспирина [251]. Первое введение аспирина после АКШ рекомендуется через 6-24 ч после операции при отсутствии признаков кровотечения [252, 253].

6. Ведение в течение госпитализации и при выписке

6.1. Отделение неотложной помощи/интенсивной терапии

После реперфузии рекомендуется госпитализировать пациентов с ИМпST в отделение интенсивной терапии, где может быть обеспечено непрерывное мониторинговое наблюдение и специализированный уход. Персонал должен быть хорошо знаком с лечением ОКС, аритмий, СН; с выполнением механической поддержки кровообращения, инвазивного и неинвазивного мониторинга гемодинамики (артериальное давление (АД) и легочное АД), искусственной вентиляции легких с контролем дыхательной функции и центральной температуры тела. Также должна быть возможность ведения пациентов с тяжелой почечной и легочной недостаточностью. Организация, структура и оснащение отделения интенсивной терапии были описаны в документе ЕОК-Ассоциации специалистов по острой сердечно-сосудистой помощи [254].

6.2. Мониторинг

По крайней мере в течение 24 ч после развития ИМпST рекомендуется мониторинг ЭКГ для выявления аритмий и девиаций сегмента ST. Более продолжительный мониторинг следует проводить у пациентов со средним и высоким риском аритмий (более одного из следующих критериев: гемодинамическая нестабильность, манифестация жизнеугрожающих аритмий, ФВЛЖ <40%, отсутствие реперфузии, наличие дополнительных критических стенозов крупных коронарных сосудов, ЧКВ-ассоциированные осложнения). Дальнейший мониторинг аритмий зависит от предполагаемого риска. Когда пациент покидает отделение интенсивной терапии, мониторинг может быть продолжен с помощью телеметрии. Рекомендуется, чтобы персонал, сопровождающий пациентов между подразделениями, был обучен и оснащен всем необходимым для купирования жизнеугрожающих аритмий и остановки кровообращения.

6.3. Амбулаторный этап

Ранняя выписка на амбулаторный этап (1 день) рекомендуется большинству пациентов и становится возможным благодаря радиальному доступу при ЧКВ. Пациентам с обширным повреждением миокарда, СН, гипотонией или аритмиями показан постельный режим до клинической стабилизации и функциональной оценки миокарда. Продолжительность постельного режима и ограничение физической активности зависит от объема инфаркта, наличия осложнений и/или симптомов.

6.4. Продолжительность госпитализации

Оптимальная продолжительность пребывания в палате интенсивной терапии и стационаре должна

определяться индивидуально в соответствии с сердечным риском пациента, сопутствующими заболеваниями, функциональным статусом и социальной поддержкой. Суммарно успешная реперфузия и знание коронарного русла привели к постепенному сокращению продолжительности госпитализации после ИМпST со значительным снижением 30-дневной летальности, что свидетельствует о том, что ранняя выписка не ассоциируется с отдаленной смертностью [255, 256]. Несколько исследований показали, что пациенты с низким риском после успешного первичного ЧКВ с полной реваскуляризацией могут безопасно выписываться из клиники на 2-й или 3-й день [256-262]. Можно использовать простые критерии для ранней выписки пациентов после ИМпST (например, критерии Second Primary Angioplasty in Myocardial Infarction (PAMI-II), Zwolle primary PCI Index или другие) [257, 258]. Критерии PAMI-II включают пациентов с низким риском в возрасте <70 лет с ФВЛЖ >45%, с одно- или двухсосудистым поражением коронарных артерий, после успешного ЧКВ и при отсутствии аритмий. Кратковременное пребывание в больнице предполагает короткий курс надлежащего обучения пациентов и получения ими знаний в отношении вторичной профилактики. Следовательно, эти пациенты должны сразу после выписки попасть на консультацию к кардиологу или врачу первичного звена, и быть зарегистрированы в официальной программе реабилитации либо в стационаре, либо в амбулаторных условиях.

Ранний (т.е. в тот же день) перетранспорт в больницу по месту жительства после успешного первичного ЧКВ является обычной практикой. Такое возможно при адекватном мониторинге и наблюдении у отдельных пациентов, у которых нет признаков или симптомов сохраняющейся ишемии миокарда, без аритмии, у гемодинамически стабильных больных, не требующих вазоактивной или механической поддержки, которым не планируются дальнейшая реваскуляризация [263].

Логистика пациента

Логистика пациента в госпитальный период		
Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
Все больницы, принимающие участие в лечении пациентов с ИМпST, должны иметь БИТ, оборудованный для обеспечения всех аспектов ухода за пациентами с ИМпST, включая лечение ишемии, тяжелой СН, аритмий и сопутствующих заболеваний.	I	C
Перетранспорт обратно в не-ЧКВ клинику		
Перетранспорт в тот же день возможен у выборочных пациентов после успешного первичного ЧКВ, у которых нет рецидивирующей ишемии миокарда, аритмий или гемодинамической нестабильности, не требующие вазоактивной или механической поддержки и не нуждающиеся в дальнейшей ранней реваскуляризации [263].	Ila	C

Мониторинг		
Всем пациентам с ИМпСТ показан ЭКГ-мониторинг в течение как минимум 24 ч.	I	C
Продолжительность пребывания в БИТ		
Пациенты с успешной реперфузией и неосложненным течением показано нахождение в БИТ в течение минимум 24 ч, если это возможно, с последующим переводом в палату, оснащенную системой мониторингового наблюдения на последующие 24-48 ч.	I	C
Выписка из стационара		
Ранняя выписка (в течение 48-72 ч) целесообразна у выборочных пациентов с низким риском, если организованы ранняя реабилитация и адекватное наблюдение [257, 259-262, 264, 265].	IIA	A

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности.

Сокращения: БИТ — блок интенсивной терапии, ИМпСТ — инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ЭКГ — электрокардиография, СН — сердечная недостаточность.

6.5. Специальные подгруппы пациентов

Некоторые подгруппы пациентов заслуживают особого внимания.

6.5.1. Пациенты, принимающие оральные антикоагулянты

Многие пациенты с ИМпСТ ранее принимали оральные антикоагулянты или требуют длительной антикоагулянтной терапии впоследствии. Дополнительно ДАТ к оральным антикоагулянтам увеличивает риск геморрагических осложнений в два-три раза по сравнению с изолированной антикоагулянтной терапией [266-269].

Ведение во время ИМпСТ. Учитывая, что прием оральных антикоагулянтов является относительным противопоказанием к тромболизису, пациентам на антикоагулянтах с ИМпСТ показана стратегия первичного ЧКВ независимо от временной задержки до его проведения. Эти пациенты должны дополнительно получать парентеральные антикоагулянты, независимо от сроков последней дозы оральных антикоагулянтов. Следует избегать назначения ингибиторов GP IIb/IIIa. Нагрузочная доза аспирина назначается стандартно, а клопидогрель является препаратом выбора среди ингибиторов P2Y₁₂ (в дозе 600 мг) и назначается до или во время проведения ЧКВ. Прасугрел и тикагрелор не рекомендуются. В идеале, прием антикоагулянтов не следует прекращать, также рекомендуется выполнять гастропротекцию препаратами ингибиторов протоновой помпы.

Ведение после ИМпСТ. В общем популяции, к назначению оральных антикоагулянтов у пациентов, принимающих ДАТ (например, после ИМпСТ), следует подходить осторожно и давать их, только если имеются показания. Необходимо принять во внимание все риски ишемических и геморрагических осложнений. Несмотря на стратификацию риска

ишемических осложнений по шкале CHA₂DS₂-VASC (СН, гипертония, возраст ≥75, сахарный диабет, инсульт, поражение сосудов, возраст 65-74 и женский пол) риск множественных кровотечений превалирует [270, 271].

Для большинства пациентов тройную терапию (оральный антикоагулянт, аспирин и клопидогрел) следует назначать сроком до 6 мес. Затем в течение дополнительных 6 мес. назначается двойная терапия, включающая оральные антикоагулянт плюс аспирин или клопидогрель. Через 1 год рекомендуется отменить антиагреганты и оставить только оральные антикоагулянты. В случае высокого риска кровотечения продолжительность тройной терапии может быть уменьшена до 1 мес. после ИМпСТ, с последующим назначением двойной терапии (оральный антикоагулянт плюс аспирин или клопидогрель) до 1 года [5, 7].

Дозу оральных антикоагулянтов следует подбирать с учетом международного нормализованного отношения по мере достижения целевых показателей. В отношении оральных антикоагулянтов, не относящихся к антагонистам витамина К, следует применять минимальную эффективную дозу для профилактики инсульта. Снижение дозы ниже подобранной не рекомендуется. В рандомизированное, контролируемое, многоцентровое исследование Open-Label, Randomized, Controlled, Multicenter Study Exploring Two Treatment Strategies of Rivaroxaban and a Dose-Adjusted Oral Vitamin K Antagonist Treatment Strategy in Subjects with Atrial Fibrillation who Undergo Percutaneous Coronary Intervention (PIONEER AF-PCI) включено 2124 пациента с неклапанной ФП, которым выполнено ЧКВ со стентированием (~12% пациентов с ИМпСТ). Пациентам назначались низкая доза ривароксабана (15 мг 1 раз/сут.) плюс ингибитор P2Y₁₂ (в 93% клопидогрел) без аспирина на 12 мес., очень низкая доза ривароксабана (2,5 мг (дважды в день) плюс ДАТ (95% клопидогрел) на 1, 6 или 12 мес. и стандартная терапия с дозозависимым антагонистом витамина К плюс ДАТ (96% клопидогрел) на 1, 6 или 12 мес. [272]. Первичная конечная точка безопасности (клинически значимое кровотечение по TIMI) была ниже в двух группах, получавших ривароксабан. Различий по большим кровотечениям или гемотрансфузиям в группах не выявлено. Тем не менее, это исследование имело ограничение в отношении оценки ишемических событий, таких как тромбоз стента или инсульт. Таким образом, остается неопределенность относительно эффективности трех исследуемых антитромбоцитарных схем у пациентов с высоким риском инсульта и/или тромбоза стента.

6.5.2. Пожилые пациенты

Из-за общего старения населения ожидается увеличение доли пожилых пациентов с ИМпСТ.

Таблица 9

Рекомендуемые дозы антитромбоцитарных препаратов при неотложной помощи пациентам с хроническим заболеванием почек

Препарат	Нормальная функция почек и ХБП 1-3 стадии (СКФ ≥ 30 мл/мин/1,73 м ²)	4 стадия ХБП (СКФ 15-30 мл/мин/1,73 м ²)	5 стадия ХБП (СКФ < 15 мл/мин/1,73 м ²)
Аспирин	Нагрузочная доза 150-300 мг перорально с последующей поддерживающей дозой 75-100 мг/день	Дозировка не меняется	Дозировка не меняется
Клопидогрел	Нагрузочная доза 300-600 мг внутрь, далее 75 мг/день	Дозировка не меняется	Нет данных
Тикагрелор	Нагрузочная доза 180 мг внутрь, далее 90 мг дважды в день	Дозировка не меняется	Не рекомендуется
Прасургрел	Нагрузочная доза 60 мг внутрь, далее 10 мг/день	Дозировка не меняется	Не рекомендуется
Эноксапарин	1 мг/кг п/к дважды в день, 0,75 мг/кг п/к дважды в день у пациентов ≥ 75 лет	1 мг/кг подкожно 1 раз/день	Не рекомендуется
НФГ	<i>До КАГ:</i> Болюс 60-70 ед./кг в/в (максимум 5000 ед.) и инфузия (12-15 ед./кг/ч, максимум 1000 ед./ч), целевое АЧТВ 1,5-2,5 <i>Во время ЧКВ:</i> 70-100 ед./кг в/в (50-70 ед./кг если сочетать с ингибиторами GP IIb/IIIa)	Дозировка не меняется	Дозировка не меняется
Фондапаринукс	2,5 мг п/к 1 раз/день	Не рекомендуется, если при СКФ < 20 мл/мин/1,73 м ² или диализе	Не рекомендуется
Бивалирудин	Болюс 0,75 мг/кг в/в, инфузия 1,75 мг/кг/ч. Если СКФ ≥ 30 и ≤ 60 мл/мин/1,73 м ² — уменьшить дозу инфузии до 1,4 мг/кг/ч	Не рекомендуется	Не рекомендуется
Абциксимаб	Болюс 0,25 мг/кг в/в, далее инфузия 0,125 мг/кг/мин (максимум 10 мг/мин)	Осторожно с учетом риска кровотечения	Осторожно с учетом риска кровотечения
Эптифибатид	Болюс ^a 180 мг/кг в/в, далее инфузия 2,0 мг/кг/мин до 18 ч; если СКФ < 50 мл/мин/1,73 м ² уменьшить дозу инфузии до 1,0 мг/кг/мин	Не рекомендуется	Не рекомендуется
Тирофибан	Болюс 25 мг/кг в/в, далее 0,15 мг/кг/мин	Уменьшить скорость инфузии до 50%	Не рекомендуется

Примечание: ^a — двойной болюс при первичном ЧКВ.

Сокращения: АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время, ХБП — хроническая болезнь почек, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, КАГ — коронарография, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, п/к — подкожно, в/в — внутривенно, НФГ — нефракционированный гепарин.

Поскольку у этих пациентов могут быть атипичные симптомы, ИМ может быть диагностирован с задержкой [27]. Кроме того, у пожилых пациентов имеется больше сопутствующих заболеваний и вероятность проведения им реперфузионной терапии ниже по сравнению с более молодыми пациентами [273, 274]. Пожилые пациенты также имеют высокий риск кровотечений и других осложнений, поскольку риск геморрагических осложнений, почечная дисфункция и коморбидность увеличиваются с возрастом. Обсервационные исследования продемонстрировали частое назначение избыточных дозировок антитромбоцитарных препаратов у пожилых пациентов [275]. Кроме того, они имеют более высокий риск механических осложнений.

Необходимо подозревать ИМ у пожилых пациентов, которые предъявляют атипичные жалобы, лечить их согласно рекомендациям и проводить мероприятия, снижающие риск кровотечений, которые включают правильное дозирование антитромбоцитарных препаратов, контроль функции почек, оценка сопутствующих заболеваний, а также, когда это возможно,

выполнение радиального доступ. Возрастных ограничений для реперфузионной терапии особенно первичного ЧКВ нет [276].

6.5.3. Почечная дисфункция

Почечная дисфункция (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) < 30 мл/мин/1,73 м²) распространена примерно у 30-40% пациентов с ОКС и ассоциируется с худшим прогнозом и высоким риском госпитальных осложнений [277]. Из-за стертой клиники (реже представлены типичные болевой синдром в грудной клетке и изменения по ЭКГ) установка диагноза может быть затруднительна.

Несмотря на то, что реперфузия у пациентов с ИМпСТ должна быть проведена до того, как будет выполнена какая-либо оценка функции почек, важно, как можно скорее определить СКФ. На основе функции почек определяются антитромбоцитарные препараты и их дозировка (табл. 9), а также допустимый объем контрастного вещества [277]. Пациенты с ОКС и хронической болезнью почек (ХБП) часто получают избыточные дозы антитромбоцитарных

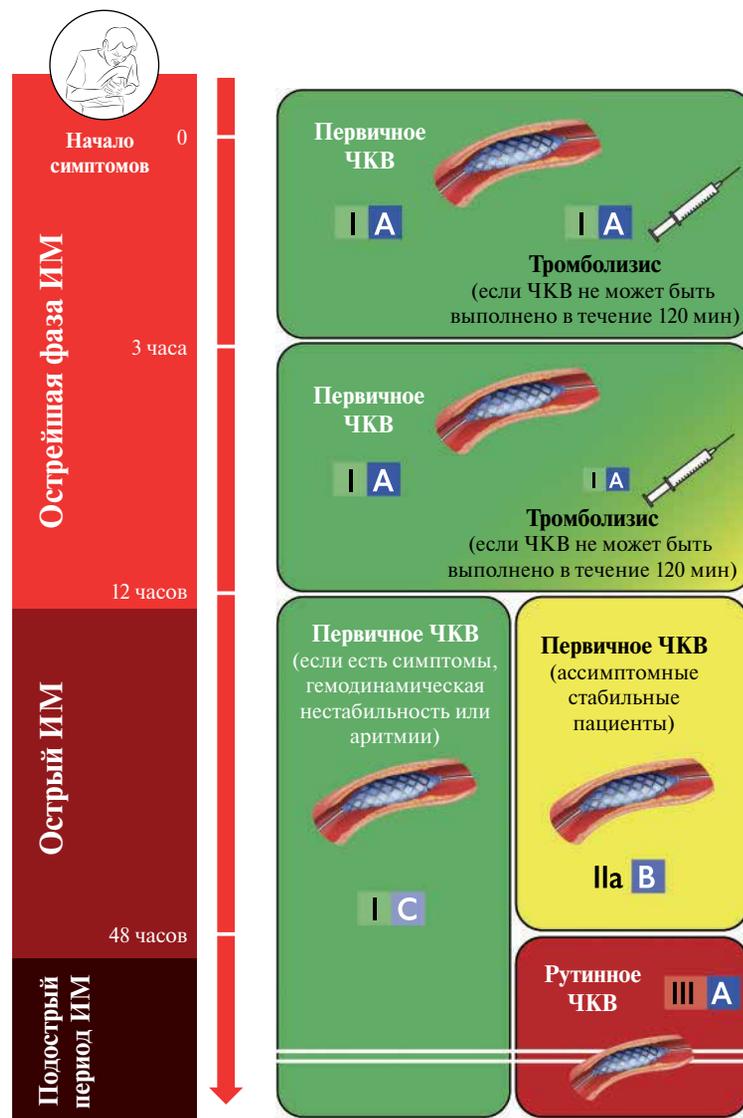


Рис. 4. Стратегии реперфузии в ИСА в зависимости от времени от начала симптомов.

Примечание: у ранних пациентов (т.е. с ИМnST в течение 3 ч от начала симптомов) первичное ЧКВ является стратегией выбора. Если ожидаемое время от диагностики ИМnST до ЧКВ составляет >120 мин, то показан немедленный тромболизис. Через 3 ч (до 12 ч) и чем позже от начала симптомов, тем приоритетнее стратегия первичного ЧКВ, а не проведение тромболитической терапии. В острый период ИМnST (через 12-48 ч после появления симптомов) для всех пациентов показана стратегия первичного ЧКВ (срочная КАГ с последующим ЧКВ, если показано). После 48 ч (подострый период ИМnST) необходимо выполнить КАГ, но не рекомендуется рутинное ЧКВ окклюзированной ИСА. Независимо от времени начала симптомов, наличие признаков продолжающейся ишемии, гемодинамической нестабильности или жизнеугрожающих аритмий, является показанием для первичного ЧКВ.

Сокращения: ИМ — инфаркт миокарда, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ИСА — инфаркт-связанная артерия.

препаратов, что повышает риск кровотечений [275]. Следовательно, у пациентов с подтвержденной или подозрением на почечную дисфункцию следует либо отказаться от ряда антитромбоцитарных препаратов, либо уменьшить их дозировку. Обеспечение надлежащей гидратации во время и после первичного ЧКВ, а также ограничение количества контрастного вещества, использование преимущественно низкоосмолярных контрастных препаратов, являются важными шагами в профилактике контрастно-индуцированной нефропатии [1].

6.5.4. Пациенты без реперфузии

У пациентов, которым по определенным причинам (например, длительная задержка) не проведена реперфузия в течение первых 12 ч, должны быть исключены клиническая, гемодинамическая или электрическая нестабильности. Первичное ЧКВ показано при наличии признаков или симптомов, указывающих на продолжающуюся ишемию миокарда, СН, гемодинамическую нестабильность или жизнеугрожающую аритмию [141]. Кроме того, пЧКВ рекомендуется у стабильных бессимптомных пациен-

тов в течение 12–48 ч после развития симптомов [133, 142]. После этого срока следует провести неинвазивный тест на наличие остаточной ишемии миокарда и/или жизнеспособного миокарда, чтобы принять решение о проведении отсроченной инвазивной стратегии. При этом рутинное ЧКВ не показано при полной окклюзии ИСА после 48 ч от развития симптомов из-за высокого риска осложнений (рис. 4) [135, 137].

Проведение ЭхоКГ с оценкой ФВЛЖ показано всем пациентам. Медикаментозное ведение пациентов должно включать ДАТ, антикоагулянтную терапию и вторичную профилактику. У пациентов, которым выполняется ЧКВ, предпочтение отдается тикагрелору или прасугрелю [186, 187], тогда как больным, которым не проведено ЧКВ, показан клопидогрел [225]. Антикоагулянтная терапия, предпочтительно фондапаринуксом, показана до тех пор, пока не будет проведена реваскуляризация коронарных артерий или до выписки из стационара [199]. Пациенты без реперфузии должны получать ту же медикаментозную терапию и вторичную профилактику, как и больные с реперфузией.

6.5.5. Пациенты с диабетом

Известно, что пациенты с диабетом чаще имеют атипичный болевой синдром в груди, по сравнению с больными без диабета, что может отсрочить начало лечения [278]. Кроме того, диабетики характеризуются более диффузным атеросклеротическим поражением [279]. Несмотря на то, что пациенты с диабетом имеют более высокий риск смерти и осложнений (включая повторную реваскуляризацию после ЧКВ), выбор антитромбоцитарной терапии и реперфузионной стратегии такие же, что и у пациентов без диабета. Что касается антиагрегантных препаратов, то более эффективные ингибиторы рецептора P2Y₁₂ (прасугрел или тикагрелор) демонстрируют преимущество по снижению кардиоваскулярного риска по сравнению с клопидогрелем у пациентов с диабетом [280]. При поступлении всем пациентам с ИМпСТ рекомендуется оценивать гликемический статус независимо от наличия диабета или нарушения углеводного обмена в анамнезе. У критических больных имеется высокий риск гипогликемических осложнений при интенсивной терапии инсулином [281]. У пациентов с ИМпСТ показан динамический контроль уровня гликемии. В острой фазе необходимо поддерживать допустимый уровень гипергликемии (уровень глюкозы в крови <11,0 ммоль/л или 200 мг/дл), но крайне важно избегать гипогликемии [282]. Для оценки риска почечной недостаточности рекомендуется определять СКФ у пациентов, получающих метформин и/или ингибиторы натрий-глюкозного-котранспортера-2 (SGLT2).

Ведение пациентов с гипергликемией

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
Рекомендуется оценивать гликемический статус при поступлении у всех пациентов и проводить регулярный мониторинг у пациентов с известным диабетом или гипергликемией (уровень глюкозы ≥11,1 ммоль/л или 200 мг/дл).	I	C
У пациентов, получающих метформин и/или ингибиторы SGLT2 функцию почек следует мониторировать в течение как минимум 3 дней после КАГ/ЧКВ ^c .	I	C
Сахароснижающую терапию следует проводить у пациентов с ОКС с уровнем глюкозы >10 ммоль/л (>180 мг/дл), при этом необходимо избегать гипогликемии (снижение глюкозы ≤3,9 ммоль/л или ≤70 мг/дл).	Ila	C
Менее строгий контроль гликемии возможен в острой фазе у пациентов с тяжелой сердечно-сосудистой патологией, пожилого возраста, длительным анамнезом диабета и выраженной коморбидностью.	Ila	C

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — возможна кратковременная отмена метформина после инвазивной коронарной процедуры.

Сокращения: ОКС — острый коронарный синдром, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, КАГ — коронароангиография, SGLT2 — натрий-глюкозный-котранспортер-2.

6.6. Оценка риска

6.6.1. Оценка клинического риска

У всех пациентов с ИМпСТ должна быть проведена стратификация краткосрочного риска, включающая оценку степени поражения миокарда, успеха реперфузии и наличия клинических предикторов высокого риска неблагоприятных событий: пожилой возраст, тахикардия, гипотония, класс Killip >I, передний ИМ, ПИКС, гиперкреатининемия, СН в анамнезе и наличие периферического атеросклероза. Было разработано несколько шкал риска, основанных на легко идентифицируемых параметрах в острой фазе до реперфузии [264, 283]. Для оценки риска рекомендуется шкала Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) [283, 284]. Также перед выпиской всем пациентам должен быть оценен риск в отдаленном периоде, включающий анализ ФВЛЖ, тяжести поражения коронарных артерий и полноты коронарной реваскуляризации, наличия резидуальной ишемии, возникновения осложнений в госпитальный период и уровни метаболических маркеров: общий холестерин, холестерин липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП), холестерин липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП), триглицериды, натошак, уровень гликемии, а также маркеры функции почек. Поскольку уровень ЛПНП, как правило, снижается в первые дни после ИМ, его следует измерять как можно позже после поступления.

Пациенты, которым не выполнена успешная реперфузия, имеют более высокий риск ранних

осложнений и смерти. У этих пациентов должны быть оценены резидуальная ишемия и, при необходимости, жизнеспособность миокарда. Поскольку риск неблагоприятных событий уменьшается со временем, указывается ранняя оценка риска.

6.6.2. Неинвазивная визуализация в управлении и стратификации риска

Дисфункция ЛЖ является ключевым прогностическим фактором. Поэтому всем пациентам с ИМпST рекомендуется определять ФВЛЖ до выписки из стационара. Экстренная ЭхоКГ при поступлении показана пациентам с остановкой сердца, кардиогенным шоком, гемодинамической нестабильностью или механическими осложнениями, или если диагноз ИМпST неясен. После первичного ЧКВ рекомендуется рутинная ЭхоКГ для оценки функции ЛЖ и ПЖ, а также клапанного аппарата; и исключения ранних постинфарктных механических осложнений и тромбоза ЛЖ. Обычно проводится стандартная ЭхоКГ, но в некоторых случаях, когда ЭхоКГ-визуализация может быть субоптимальной или неинформативной, МРТ может быть хорошей альтернативой. Пациентам с многососудистым поражением коронарных артерий, которым была выполнена реваскуляризация только ИСА, или при позднем поступлении от развития ИМпST, можно выполнить дополнительную оценку резидуальной ишемии или жизнеспособности миокарда. Лечение не-ИСА у пациентов с многососудистым поражением обсуждается в Разделе 5.2.1.4. У пациентов с упущенными сроками от развития ИМ, наличие ранней постинфарктной стенокардии или документированной ишемии с подтвержденным жизнеспособным миокардом может помочь в определении дальнейшей стратегии реваскуляризации окклюзированной ИСА [135, 285, 286], хотя данные противоречивы.

Сроки и оптимальный метод визуализации (ЭхоКГ, ОФЭКТ, МРТ или ПЭТ) для выявления остаточной ишемии и жизнеспособности миокарда еще предстоит определить, однако это зависит от локальной доступности и опыта. Проверенными и широко распространенными тестами являются стресс-ЭхоКГ и ОФЭКТ (оба используются в сочетании с физической или фармакологической нагрузкой), однако ПЭТ и МРТ также информативны. Однако у пациентов после ИМ определение резидуальной ишемии по ЭхоКГ является сложной задачей из-за аномального движения стенок [287]. МРТ с контрастированием имеет высокую диагностическую точность для оценки трансмурального распространения некроза миокарда [288], при этом точность оценки жизнеспособности и восстановления миокарда незначительно превосходит другие методы визуализации [289]. Наличие нежизнеспособного миокарда по данным МРТ с контрастированием

является независимым предиктором смертности у пациентов с ишемической дисфункцией ЛЖ [290].

В последнее время, было показано, что истончение стенки без формирования рубца ассоциировано с лучшей сократимостью и разрешением истончения после реваскуляризации, что подчеркивает важность жизнеспособности миокарда и реваскуляризации для улучшения прогноза [291]. ПЭТ также является высокоинформативным методом, но его использование ограничено стоимостью и доступностью. Рандомизированное клиническое исследование с использованием ПЭТ-визуализации продемонстрировало, что у пациентов с оглушенным, но жизнеспособным миокардом, реваскуляризация улучшает региональную и глобальную сократительные функции, долгосрочный прогноз; уменьшает симптомы и повышает толерантность к физическим нагрузкам [292]. Связь между жизнеспособностью миокарда и выживаемостью после реваскуляризации была также подтверждена метаанализом [293].

У пациентов с ФВЛЖ $\leq 40\%$ рекомендуется повторно выполнить ЭхоКГ через 6-12 нед. после полной реваскуляризации и оптимальной медикаментозной терапии для определения показаний к имплантации кардиовертера-дефибриллятора (ИКД) [3]. Дополнительные параметры, которые могут быть использованы в качестве конечных точек в клинических исследованиях: (1) размер инфаркта (МРТ, ОФЭКТ и ПЭТ); (2) миокард в зоне риска (ОФЭКТ, МРТ); (3) МСО (МРТ); и (4) интрамиокардиальные кровоизлияния (МРТ). Размер инфаркта и МСО являются предикторами отдаленной смертности и СН у выживших пациентов с ИМпST [216, 217, 294].

Показания к визуализации и стресс-тестированию у пациентов с ИМпST

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
Экстренная ЭхоКГ показана у пациентов с кардиогенным шоком и/или гемодинамической нестабильностью или с подозрением на механические осложнения без задержки КАГ [295].	I	C
Экстренную ЭхоКГ перед КАГ следует выполнять, если диагноз неясен [295].	IIa	C
Рутинная ЭхоКГ, задерживающая экстренную КАГ, не рекомендуется [295].	III	C
КТ — КАГ не рекомендуется.	III	C
В течение госпитализации (после первичного ЧКВ)		
Всем пациентам рекомендуется рутинная ЭхоКГ для оценки функции ЛЖ и ПЖ, выявления ранних механических осложнений после ИМ и исключения тромбоза ЛЖ [296, 297].	I	B
Экстренная ЭхоКГ показана пациентам с гемодинамической нестабильностью [295].	I	C
Если ЭхоКГ субоптимальна/неинформативна, следует рассмотреть альтернативный метод визуализации (предпочтительно МРТ).	IIa	C

При множественном поражении коронарного русла для оценки ишемии и жизнеспособности миокарда можно использовать стресс-ЭхоКГ, МРТ, ОФЭКТ, либо ПЭТ [1, 298-300].	IIb	C
После выписки		
У пациентов с ФВЛЖ $\leq 40\%$, рекомендуется повторная ЭхоКГ через 6-12 нед. после полной реваскуляризации и оптимальной медицинской терапии для оценки показаний к имплантации ИКД [3, 296].	I	C
Если ЭхоКГ субоптимальна/неинформативна, следует рассмотреть альтернативный метод визуализации (предпочтительно МРТ) для оценки функции ЛЖ.	IIa	C

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности.

Сокращения: ИМ — инфаркт миокарда, КАГ — коронароангиография, КТ — компьютерная томография, МРТ — магниторезонансная томография, ОФЭКТ — однофотонная эмиссионная компьютерная томография, ПЭТ — позитронная эмиссионная томография, ФВЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ЭхоКГ — эхокардиография, ЛЖ — левый желудочек, ПЖ — правый желудочек.

7. Терапия при ИМпСТ

7.1. Изменения образа жизни и контроль факторов риска

Основные рекомендации по изменению образа жизни включают отказ от курения, контроль оптимального артериального давления, советы по диете и контролю веса, а также повышение физической активности. Подробные рекомендации приводятся в рекомендациях Европейского общества кардиологов по профилактике [4]. Время для проведения мероприятий вторичной профилактики ограничено временем пребывания пациента в стационаре, поэтому важное значение имеет тесное взаимодействие между кардиологом и врачом общей практики, специалистами-реабилитологами, фармацевтами, диетологами и физиотерапевтами. Привычки изменить нелегко, поэтому выполнение рекомендаций с последующим самоконтролем являются определяющими в отдаленном прогнозе.

7.1.1. Отказ от курения

Курение оказывает сильный протромботический эффект, поэтому отказ от курения является наиболее эффективным (в т.ч. по стоимости) из всех мер вторичной профилактики [301]. Отказ от курения должен начинаться в стационаре, где курение запрещено [302, 303]. Благоприятный эффект отказа от курения у пациентов с ИБС, включая ИМ, был продемонстрирован в метаанализе (20 наблюдательных исследований, включивших 12603 пациентов), в котором сообщается о 36% снижении смертности у курильщиков [304].

Большинство пациентов с ИБС продолжает, либо возобновляет курение, демонстрируя привыкание [305]. Изменения поведенческих привычек в сочетании с фармакотерапией, включающей никотин-за-

стительную терапию, бупропион и варениклин, имеет обширную доказательную базу [305, 306]. Имеются данные двух объединенных рандомизированных клинических исследований (662 пациента), в которых показано, что электронные сигареты с никотином более эффективны при отказе от курения по сравнению с плацебо [307].

7.1.2. Диета, алкоголь и контроль веса

Актуальные рекомендации по профилактике включают: (1) диету, схожую со средиземноморской, которая включает в себя максимум 10% от общего потребления насыщенных жиров, заменив их полиненасыщенными жирными кислотами, и как можно меньше жирных кислот; (2) потребление соли < 5 г в день; (3) 30-45 г глетчатки в день; (4) 200 г фруктов и 200 г овощей в день; (5) рыба 1-2 раза в неделю (особенно масляные сорта); (6) ежедневно 30 г несоленых орехов; (7) ограничение алкоголя (максимум 2 бокала (20 г алкоголя) ежедневно для мужчин и 1 для женщин); и (8) отказ от сахаросодержащих напитков [4]. Умеренное потребление алкоголя непьющими пациентами не рекомендуется.

Избыточный вес и ожирение (индекс массы тела (ИМТ) ≥ 25 кг/м²) ассоциированы с повышением смертности от всех причин по сравнению с нормальным весом (ИМТ 20-25 кг/м²). Абдоминальный жир особенно вреден, поэтому снижение веса оказывает благоприятное влияние на риск сердечно-сосудистых заболеваний. Следовательно, поддержание оптимального веса рекомендуется для всех [308], включая пациентов с ИМпСТ. Однако не установлено, что именно снижение веса влияет на смертность.

7.1.3. Кардиореабилитация

Все пациенты с ОИМ должны участвовать в программе кардиореабилитации [309], учитывающей их возраст, исходный уровень активности и физические ограничения. Программа кардиологической реабилитации прежде всего включает в себя тренировки, управление факторами риска, обучение, борьбу со стрессом и психологическую поддержку [309]. По результатам большого метаанализа физические упражнения в рамках программы кардиореабилитации снижали уровень смертности у пациентов с ИБС на 22% [309]. Эффективность кардиореабилитации, по-видимому, заключается в прямом физиологическом влиянии физических упражнений на контроль факторов риска, образ жизни и настроение пациентов [310]. Дополнительным преимуществом в условиях краткосрочного пребывания в больнице для пациентов с ИМпСТ является врачебное наблюдение и контроль оптимального лечения. В настоящее время реабилитация в большинстве случаев предлагается на амбулаторном этапе продолжительностью 8-24 нед. [311, 312].

7.1.4. Возвращение к труду

Возвращение к труду после ОИМ представляет собой важный показатель восстановления. Молодые женщины, в частности, реже возвращаются на работу, что свидетельствует о худшем восстановлении после ИМ, по сравнению с мужчинами аналогичного возраста [313]. Решение должно приниматься индивидуально на основе функции ЛЖ, полноты ревазуляризации, наличия нарушения ритма и характере работы. В длительном больничном листе нет необходимости, а легкая и умеренная физическая активность после выписки приветствуется. Сексуальная активность может быть возобновлена, если нет ограничений к физическим нагрузкам.

Безопасность авиаперелётов, включая возвращение домой пациентов, перенесших ИМ за границей, имеет ограниченные данные. Клиническое состояние пациента, а также продолжительность перелета, независимо от того, сопровождается ли полет чувством беспокойства и плохой переносимостью, играют определяющую роль. Для неосложненного ИМ после полной ревазуляризации с ФВЛЖ >40% риск перелета низкий, и путешествие считается безопасным после выписки из больницы (начиная с 3-го дня). При осложненном ИМпСТ, включая пациентов с СН, ФВЛЖ <40%, наличием резидуальной ишемии и аритмии, путешествие следует отложить до тех пор, пока состояние не стабилизируется [314].

7.1.5. Контроль АД

Гипертония является распространенным фактором риска у пациентов, госпитализированных с ИМпСТ, и, следовательно, АД должно обязательно контролироваться. В дополнение к изменению образа жизни, включающее снижение потребления соли, повышение физической активности и снижение веса, следует проводить фармакотерапию с целью контроля систолического АД (САД) <140 мм рт.ст. У пожилых больных целевые цифры могут быть менее жесткими, тогда как у пациентов высокого риска, получающих несколько гипотензивных препаратов, целевое АД составляет <120 мм рт.ст. [4, 315, 316]. Несмотря на доказанную эффективность гипотензивной терапии, низкая приверженность может отрицательно повлиять на результат лечения.

7.1.6. Приверженность к лечению

Низкая приверженность к лечению является важным барьером для достижения оптимальных целевых показателей лечения и ассоциируется с худшим прогнозом [317]. Отсутствие наблюдения за амбулаторными пациентами после ИМ приводит к раннему несоблюдению рекомендаций [318]. В метаанализе 376162 пациентов, приверженность к лечению оценивалась в 57% после медианы в 2 года [319].

Известно, что приверженность лечению зависит как от внешних (социально-экономическое состояние, система здравоохранения) так и связанных с пациентом (поведенческие особенности, общее состояние) факторов [320]. Для повышения приверженности необходимо ограничить количество назначаемых препаратов или рекомендовать комбинированные лекарственные средства (полипрепараты), включая основные препараты для снижения сердечно-сосудистого риска, с однократным ежедневным приемом [321, 322]. Единственным исследованием, посвященным пациентам после ИМ, является Fixed-Dose Combination Drug for Secondary Cardiovascular Prevention (FOCUS) [323], в котором 695 пациентов после ИМ были рандомизированы в две группы: стандартной терапии и полипрепарата (препарат содержал аспирин, ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и статин). В данном исследовании после 9 мес. наблюдения группа полипрепарата продемонстрировала лучшую приверженность по сравнению с группой, получающей стандартные лекарства. Необходимо проведение крупных исследований для подтверждения клинической эффективности вторичной профилактики.

Несмотря на то, что низкая приверженность признана распространённой проблемой [324], медицинские работники и пациенты должны знать о ней и оптимизировать свое взаимодействие: предоставлять четкую информацию, упрощать схемы лечения, совместно принимать решения, организовывать наблюдение и обратную связь.

Поведенческие аспекты после ИМпСТ

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
Рекомендуется выявлять курильщиков и рекомендовать отказ от курения, предлагая использовать никотин-заместительную терапию, варениклин и бупропион по отдельности или в комбинации [4, 302, 303, 325-327].	I	A
Рекомендуется проведение программы кардиореабилитации [4, 309, 328].	I	A
Протокол борьбы с курением рекомендуется выполнять в каждой больнице, участвующей в лечении пациентов с ИМпСТ.	I	C
Использование полипрепаратов и комбинированной терапии повышает приверженность к лечению [4, 322, 323].	IIb	B

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности.

Сокращение: ИМпСТ — инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST.

7.2. Антитромбоцитарная терапия

Полный текст о антитромботической терапии можно найти в онлайн. Кроме того, эта тема подробно освещена в подготовленном ЕОК обновлении ДАТ при ИБС, опубликованной одновременно с этими рекомендациями [7].

7.2.1. Аспирин

Аспирин рекомендуется на неопределенный срок всем пациентам с ИМпСТ [329, 330]. Для профилактики ишемических неблагоприятных событий рекомендуются низкие дозы аспирина (75-100 мг), что продемонстрировано в исследовании CURRENT-OASIS 7 [330].

7.2.2. Продолжительность ДАТ и комбинации антитромбоцитарных препаратов

ДАТ, включающая аспирин и ингибитор P2Y₁₂ (т.е. прасугрел, тикагрелор или клопидогрель), рекомендуется всем пациентам с ИМпСТ, которым выполнено первичное ЧКВ (до 12 мес.) [186, 187]. Клопидогрель рекомендуется в течение 1 мес. у пациентов, перенесших тромболитическое лечение без последующего ЧКВ [225, 226] с возможным продолжением ДАТ до 12 мес.

Пациентам после тромболитического лечения и ЧКВ показана ДАТ в течение 12 мес. Клопидогрель является препаратом выбора после тромболитического лечения. Другие ингибиторы P2Y₁₂ не исследованы у больных после тромболитического лечения, и их безопасность в отношении геморрагических осложнений не установлена. Однако у пациентов через 48 ч после тромболитического лечения и ЧКВ нет оснований считать, что прасугрел и тикагрелор ассоциированы с более высоким риском осложнений и менее эффективны по сравнению с клопидогрелем.

Несмотря на то, что специальные исследования по оценке оптимальной длительности ДАТ у пациентов с высоким риском кровотечений ранее не проводились, имеются данные о том, что сокращение ДАТ до 6 мес. снижает риск развития серьезных геморрагических осложнений без явного повышения вероятности ишемических событий [331, 332].

В двух крупных исследованиях было продемонстрировано преимущество длительного приема ДАТ (>12 мес.) в отношении снижения нефатальных ишемических событий [333, 334]. Исследование DAPT включило примерно 10% пациентов с ИМпСТ, и до настоящего времени не было представлено никакой информации о пользе продления клопидогреля или прасугреля с 12 до 30 мес. в исследуемой когорте больных. Следовательно, однозначных рекомендаций для назначения клопидогреля или прасугреля после 1 года нет [334].

В последнем исследовании Prevention of Cardiovascular Events in Patients with Prior Heart Attack Using Ticagrelor Compared to Placebo on a Background of Aspirin—Thrombolysis in Myocardial Infarction 54 (PEGASUS-TIMI 54) проведен анализ двух доз тикагрелора (60 и 90 мг дважды в день) против плацебо у пациентов высокого риска с ИМ в анамнезе за последние 1-3 года; исследование показало снижение риска крупных неблагоприятных событий при дозировке тикагрелора 90 мг [333]. При этом не продемонстрировано снижения общей смертности, хотя

и было отмечено умеренное уменьшение сердечно-сосудистой летальности (с обеими дозировками) и частоты нефатальных неблагоприятных исходов [333]. 60 мг (но не 90 мг) тикагрелора (в сочетании с аспирином) также значительно снижали риск инсульта по сравнению с монотерапией аспирином. При этом тикагрелор ассоциировался со более высоким риском кровотечений. Пациенты, перенесшие ИМпСТ, составили более 50% исследуемой популяции PEGASUS-TIMI 54, а анализ подгрупп показал схожие результаты как у пациентов с ИМпСТ, так и ИМбпСТ [333]. Согласно имеющимся данным, назначение ДАТ (аспирин и тикагрелор 60 мг дважды в день) более 1 года (до 3 лет), может быть рекомендовано у пациентов с хорошей переносимостью ДАТ без геморрагических осложнений с хотя бы одним дополнительным фактором риска ишемических событий.

Гастропротекция ингибиторов протонной помпы (ИПП) рекомендуется пациентам с желудочно-кишечным кровотечением в анамнезе и показана пациентам, имеющим несколько критериев высокого риска геморрагических осложнений, таких как: пожилой возраст; прием антикоагулянтов, стероидов или нестероидных противовоспалительных препаратов, включая высокие дозы аспирина; наличие *Helicobacter pylori* [335-337].

В исследовании Acute Coronary Syndrome—Thrombolysis In Myocardial Infarction 51 (ATLAS ACS 2—TIMI 51) (n=15 526, 50% ИМпСТ) ривароксабан в низкой дозе (2,5 мг два раза в день), дополнительно к аспирину и клопидогрелю, снижал комбинированную первичную конечную точку, включающую ИМ, инсульт и смерть от всех причин, в течение 13 мес. наблюдения [338]. Тромбоз стента снижался на треть. Однако, при этом наблюдалось трехкратное увеличение больших кровотечений, не связанных с АКШ и внутричерепным кровоизлиянием [338]. Основываясь на исследовании ATLAS ACS 2-TIMI 51, 2,5 мг ривароксабана может назначаться отдельным пациентам с низким риском кровотечения, получающих аспирин и клопидогрель после ИМпСТ.

Антитромбоцитарная терапия при ИМпСТ

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
Рекомендуется аспирин в низкой дозе (75-100 мг) [329].	I	A
ДАТ в виде аспирина плюс тикагрелор или прасугрел (или клопидогрель, если тикагрелор или прасугрел недоступны или противопоказаны) рекомендуется в течение 12 мес. после ЧКВ, если нет противопоказаний, таких как высокий риск кровотечения [186, 187].	I	A
ИПП в сочетании с ДАТ рекомендуются пациентам с высоким риском желудочно-кишечного кровотечения ^c [335-337].	I	B

У пациентов, имеющих соответствующие показания, возможно назначение оральных антикоагулянтов дополнительно к антитромбоцитарной терапии [5].	I	C
У пациентов с высоким риском геморрагических осложнений следует отменить терапию ингибиторами P2Y ₁₂ через 6 мес. [332, 339, 340].	IIa	B
У пациентов с ИМпСТ после ЧКВ с показаниями к оральным антикоагулянтам тройная терапия ^d показана в течение 1-6 мес. (в соответствии с рисками повторных ишемических событий и кровотечений) [5].	IIa	C
ДАТ в течение 12 мес. у пациентов, которые не подвергались ЧКВ, показана при отсутствии противопоказаний, таких как высокий риск кровотечения.	IIa	C
У пациентов с тромбозом ЛЖ антикоагулянты должна назначаться в течение 6 мес., с повторной визуализацией [341-343].	IIa	C
У пациентов с высоким риском ишемических событий ^e с хорошей переносимостью ДАТ без геморрагических осложнений, ДАТ (тикагрелор 60 мг два раза в день и аспирин) может быть рекомендована на срок более 12 мес., до 3 лет [333].	IIb	B
Пациентам с низким риском кровотечений, получающих аспирин и клопидогрель, возможно назначение низких доз ривароксабана (2,5 мг 2 раза в день) [338].	IIb	B
При тройной антитромбоцитарной терапии в сочетании с аспирином и оральным антикоагулянтом назначение тикагрелора или прасугрела не рекомендуется.	III	C

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — желудочно-кишечное кровотечение в анамнезе, антикоагулянтная терапия, прием нестероидных противовоспалительных препаратов/кортикостероидов, 2 и более из следующих: возраст ≥ 65 лет, диспепсия, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, инфекция *Helicobacter pylori* и хроническое употребление алкоголя, ^d — оральный антикоагулянт, аспирин и клопидогрель. ^e — возраст ≥ 50 лет и, по крайней мере, один из следующих дополнительных критериев высокого риска: ≥ 65 лет, сахарный диабет, ИМ в анамнезе, много-сосудистое поражение коронарных артерий, хроническая болезнь почек (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м²).

Сокращения: ИМпСТ — инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, ДАТ — двойная антитромбоцитарная терапия, ИПП — ингибиторы протонной помпы, ЛЖ — левый желудочек, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ИМ — инфаркт миокарда, СКФ — скорость клубочковой фильтрации.

7.3. Бета-блокаторы

7.3.1. Внутривенное введение бета-блокаторов

У пациентов, перенесших тромболизис, раннее в/в ведение бета-блокаторов снижает частоту желудочковых аритмий, при этом нет четких доказательств их отдаленной эффективности [344-346].

У пациентов, перенесших первичное ЧКВ, исследование Effect of Metoprolol in Cardioprotection During an Acute Myocardial Infarction (METOCARD-CNIC) (n=270) показало, что очень раннее введение в/в метопролола (15 мг) на момент постановки диагноза у пациентов с передним ИМпСТ, при отсутствии признаков СН и САД > 120 мм рт.ст. ассоциировалось с уменьшением размера инфаркта через 5-7 дней

(25,6 г против 32,0 г; p=0,012) и более высокой ФВЛЖ через 6 мес. по МРТ (48,7% против 45,0%, p=0,018) по сравнению с контрольной терапией [347, 348]. Все пациенты без противопоказаний получали пероральный метопролол в течение 24 ч. Частота неблагоприятных кардиоваскулярных событий (комбинированная точка, включающая смерть, госпитализация по причине СН, повторного инфаркта или желудочковых аритмий) через 2 года составила 10,8% против 18,3% в группах в/в метопролола и контроля (p=0,065) [348]. Лечение метопрололом ассоциировалось со значительным снижением частоты и степени МСО [349]. В исследовании Early Intravenous Beta-Blockers in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Before Primary Percutaneous Coronary Intervention (EARLY-BAMI) рандомизировано 683 пациента с ИМ, развившемся в сроки до 12 часов, в две группы: метопролола (5 мг при включении и 5 мг дополнительно непосредственно перед ЧКВ) и плацебо [350]. Все пациенты без противопоказаний получали оральный метопролол в течение 12 ч. Раннее в/в введение метопролола не продемонстрировало никакого преимущества в снижении размера инфаркта по МРТ (в настоящем исследовании размер ИМ был первичной конечной точкой, которую достигли только 342 пациента (55%) или уровня кардиоспецифических маркеров. Раннее в/в введение метопролола ассоциировалось с умеренным снижением частоты желудочковых аритмий (3,6% против 6,9%, p=0,050). Пациенты, получавшие в/в метопролол, не продемонстрировали более высокого риска гемодинамической нестабильности, нарушения атрио-вентрикулярного (AB) проведения или неблагоприятных исходов в течение 30 дней наблюдения. После проведения дополнительного анализа первичного ЧКВ предполагалось, что раннее в/в введение бета-блокатора может ассоциироваться с клиническими преимуществами, однако полностью исключить влияние реваскуляризации не удалось даже после коррекции несоответствий в исходных данных [351, 352]. Таким образом, раннее в/в введение бета-блокаторов при поступлении с последующим пероральным приемом показано у гемодинамически стабильных пациентов, подвергающихся первичному ЧКВ.

7.3.2. Лечение бета-блокаторами в раннем и отдаленном периоде

Эффективность оральных бета-блокаторов у пациентов после ИМпСТ хорошо изучена, хотя большинство данных получены из исследований, проведенных в дореперфузионную эпоху [353]. Недавний многоцентровый регистр, включивший 7057 последовательных пациентов с ОИМ, показал, что назначение бета-блокатора при выписке снижает общую смертность в течение среднего срока наблюдения 2,1 года, хотя связь между дозой препарата

и результатами не идентифицирована [354]. Используя данные регистра, было изучено влияние бета-блокаторов на сердечно-сосудистые события у 19843 пациентов с ОКС или перенесшим ЧКВ [355]. В среднем за 3,7 года наблюдения бета-блокаторы ассоциировались со значительным снижением смертности (скорректированное HR) 0,90, ДИ 95% 0,84-0,96). Корреляция между бета-блокаторами и исходами значительно различалась у пациентов с предшествующим ИМ и без такового (HR) для смерти 0,85 против 1,02, $p_{int} = 0,007$). Противопоставляя этим результатам, наблюдательное исследование, в котором участвовали 6758 пациентов с предшествующим ИМ, продемонстрировало, что применение бета-блокаторов не было связано с более низким риском сердечно-сосудистых событий или смертности [356]. Исходя из имеющихся данных, рутинное назначение бета-блокаторов после ИМпСТ показано всем пациентам с СН [6], со сниженной функцией ЛЖ (<40%), при отсутствии противопоказаний, таких как ОСН, нестабильная гемодинамика или АВ-блокада. Необходимо назначать препараты и дозы с доказанной эффективностью [357-361]. Поскольку ни одно исследование не учитывало продолжительность назначения бета-блокаторов, рекомендаций по этому вопросу на сегодняшний день нет. Что касается сроков начала лечения оральными бета-блокаторами у пациентов, не получивших их в/в, ретроспективный регистровый анализ лечения 5259 пациентов показал, что ранее (<24 ч) применение бета-блокаторов имеет преимущества по сравнению с отсроченным назначением [362]. Следовательно, у гемодинамически стабильных пациентов назначение орального бета-блокатора показано в первые 24 ч.

7.4. Липидснижающая терапия

Эффективность статинов при вторичной профилактике однозначно доказана множеством исследований [363], показавших преимущества ранней терапии максимальными дозами статинов при ОКС [364, 365]. Мета-анализ, сравнивающий влияние разных доз статинов на снижение ЛПНП, продемонстрировал, что максимальная статинотерапия привела к большему снижению рисков сердечно-сосудистой смерти, нефатального ИМ, ишемического инсульта и коронарной реваскуляризации [366]. Снижение ЛПНП на каждые 1,0 ммоль/л приводило к пропорциональному снижению сердечно-сосудистого риска. Поэтому статины рекомендуются всем пациентам с ОИМ, независимо от уровня холестерина при поступлении. Липидснижающую терапию в максимальных дозировках необходимо начинать как можно раньше, так как это положительно сказывается на приверженности к лечению и отдаленном прогнозе [4]. При поступлении дозировка статинов должна быть увеличена у пациентов, принимающих их в неадекватной дозе, при отсутствии

непереносимости высоких доз статинов [366-368]. Целевым показателем ЛПНП является <1,8 ммоль/л (<70 мг/дл), или по меньшей мере снижение на 50% от исходного уровня ЛПНП, если он составляет 1,8-3,5 ммоль/л [4, 367, 369]. Назначение статинов не в максимальной дозировке показано у пациентов с высоким риском побочных эффектов (пожилые больные, при печеночной или почечной недостаточности, побочные эффекты в анамнезе или возможные взаимодействия с сопутствующей терапией). После ИМ липидный профиль проходит фазовые изменения с небольшим снижением общего холестерина, ХС-ЛПНП и ХС-ЛПВП, и увеличением триглицеридов в течение первых 24 ч [370, 371]. Липидный профиль должен быть определен как можно раньше при госпитализации по поводу ИМпСТ, даже не натощак, поскольку уровни общего холестерина и ХС-ЛПВП имеют небольшие суточные колебания, а колебания ЛПНП составляют 10% [372]. Повторный анализ липидов необходимо выполнить через 4-6 нед. после ОКС, чтобы выяснить, были ли достигнуты целевые показатели, и оценить побочные эффекты статинов; при необходимости провести коррекцию липидснижающей терапии. Исследования с высокими дозами аторвастатина и симвастатина [366, 373-375] подтверждают преимущества максимальной статинотерапии.

Пациентам с известной непереносимостью любых доз статинов показан эзетимиб. В исследовании Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial (IMPROVE-IT) 18144 пациента, перенесшие ОКС (29% с ИМпСТ), были рандомизированы либо на эзетимиб 10 мг/симвастатин 40 мг, либо на один симвастатин 40 мг (дозу симвастатин увеличивали до 80 мг, если ЛПНП были >79 мг/дл или 2,04 ммоль/л) [376]. В течение 7 лет комбинированная первичная конечная точка, включающая кардиальную смерть, ИМ, госпитализацию по поводу нестабильной стенокардии, коронарную реваскуляризацию и инсульт, была достоверно ниже в группе двойной терапии по сравнению с монотерапией (32,7% против 34,7%, HR 0,94, ДИ 95% 0,89-0,99).

Данные недавних исследований (фазы I-III) демонстрируют, что ингибиторы пропротеина конвертазы субтилизин/кексин типа 9 (PCSK9) снижают ЛПНП до 60% либо в виде монотерапии, либо в дополнение к статинам, а также оказывают положительное влияние на триглицериды и ЛПВП [377-380]. Мета-анализ исследований с более чем 10000 пациентов указывает на достоверную эффективность в отношении смертности (ОШ 0,45, ДИ 95% 0,23-0,86), однако результаты основаны на относительно небольшом числе конечных точек [378, 381]. В исследовании Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects with Elevated Risk (FOURIER), включившем 27564 пациента с сердечно-сосудистыми заболеваниями, дополнительными факторами

риска и ЛПНП ≥ 70 мг/дл (1,8 ммоль/л), которые уже получали терапию статинами, инъекции эволокумаба по сравнению с плацебо снижали первичную комбинированную конечную точку (кардиальная смерть, ИМ, инсульт, госпитализация с нестабильной стенокардией и коронарная реваскуляризация) на 15% по относительным и на 1,5% по абсолютным показателям. Не выявлено достоверных различий по показателям смертности от всех причин, кардиальной летальности и другим неблагоприятным событиям [382]. Учитывая умеренный эффект на протяжении 2 лет и отсутствие снижения смертности, их использование должно ограничиваться отдельными пациентами высокого риска.

Таким образом, на основе относительно ограниченных доказательств клиницисты должны рассмотреть вопрос о назначении дополнительных препаратов пациентам высокого риска, которые не достигают целевых показателей после ИМпСТ, несмотря на максимально переносимые дозы статинов.

7.5. Нитраты

Рутинное использование нитратов при ИМпСТ не имело никакой пользы по сравнению с плацебо в рандомизированном контролируемом исследовании и поэтому не рекомендуется [383]. Внутривенные нитраты могут быть полезны в острый период у пациентов с гипертонией или СН при отсутствии гипотонии, инфаркта ПЖ, или использования ингибиторов фосфодиэстеразы 5 типа за предыдущие 48 ч. После острого периода нитраты остаются эффективными помощниками в купировании симптомов постинфарктной стенокардии.

7.6. Антагонисты кальция

Метаанализ 17 исследований не показал положительного влияния раннего назначения антагонистов кальция при ИМпСТ на смертность или рецидив инфаркта, с тенденцией к более высокой смертности у пациентов, получавших нифедипин. Таким образом, рутинное применение антагонистов кальция в остром периоде не показано [384, 385]. Рандомизированное контролируемое исследование, включившее 1775 пациентов с ИМ без бета-блокаторов, продемонстрировало, что верапамил снижает риск смерти и повторного инфаркта по сравнению с плацебо [386]. Таким образом, у пациентов с противопоказаниями к бета-блокаторам, особенно при наличии обструктивной болезни легких, антагонисты кальция являются разумной альтернативой для пациентов без СН или дисфункции ЛЖ. С другой стороны, рутинное применение дигидропиридинов не показало преимуществ при ИМпСТ [387], и поэтому их следует назначать только при наличии дополнительных показаний, таких как гипертония или постинфарктная стенокардия [388].

7.7. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и блокаторы рецепторов ангиотензина II

ИАПФ рекомендуются пациентам с низкой ФВЛЖ ($<40\%$) или СН в раннем периоде ИМ [383, 389-392]. Обзор исследований показал, что ранняя терапия иАПФ при ИМпСТ безопасна, хорошо переносится, и ассоциируется с небольшим, но достоверным снижением 30-дневной смертности, причем наибольшая польза наблюдается в течение первой недели [383, 393]. Терапия иАПФ показана пациентам с систолической дисфункцией ЛЖ, СН, гипертонией или диабетом, и должна быть рекомендована всем пациентам с ИМпСТ [394, 395]. Пациентам, которые не переносят иАПФ, следует назначить блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА). В исследовании VALsartan In Acute myocardial iNfarcTion (VALIANT) было доказано, что при ИМпСТ валсартан не уступает каптоприлу [396].

7.8. Минералокортикоиды/антагонисты рецепторов альдостерона

Терапия антагонистами минералокортикоидных рецепторов (АМР) рекомендуется у пациентов с дисфункцией ЛЖ (ФВЛЖ $\leq 40\%$) и СН после ИМпСТ [397-400]. Эплеренон, селективный антагонист рецептора альдостерона, снижает уровень заболеваемости и смертности у этих пациентов. В исследовании Eplerenone Post-AMI Heart failure Efficacy and SURvival Study (EPHESUS) 6642 пациента после ИМ с дисфункцией ЛЖ (ФВЛЖ $<40\%$) и симптомами СН/диабета были рандомизированы с назначением эплеренона или плацебо в течение 3-14 дней после их инфаркта [397]. После среднего периода наблюдения в 16 мес. выявлено 15% снижение общей смертности и 13% сокращение риска смерти и повторной госпитализации по причине сердечно-сосудистых событий.

Два последних исследования показали эффективность раннего назначения АМР при ИМпСТ без СН. В исследовании Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial Evaluating The Safety And Efficacy Of Early Treatment With Eplerenone In Patients With Acute Myocardial Infarction (REMINDER) 1012 пациентов с острым ИМпСТ без СН были рандомизированы с назначением эплеренона или плацебо в течение 24 ч после начала симптомов [401]. Через 10,5 мес. первичная комбинированная конечная точка (кардиальная смерть, повторная госпитализация или удлинение срока пребывания в стационаре из-за СН, устойчивая желудочковая тахикардия (ЖТ) или фибрилляция, фракция выброса $<40\%$ или повышение натрийуретического пептида В-типа (BNP)/N-концевого натрийуретического пептида В-типа (NT-proBNP))

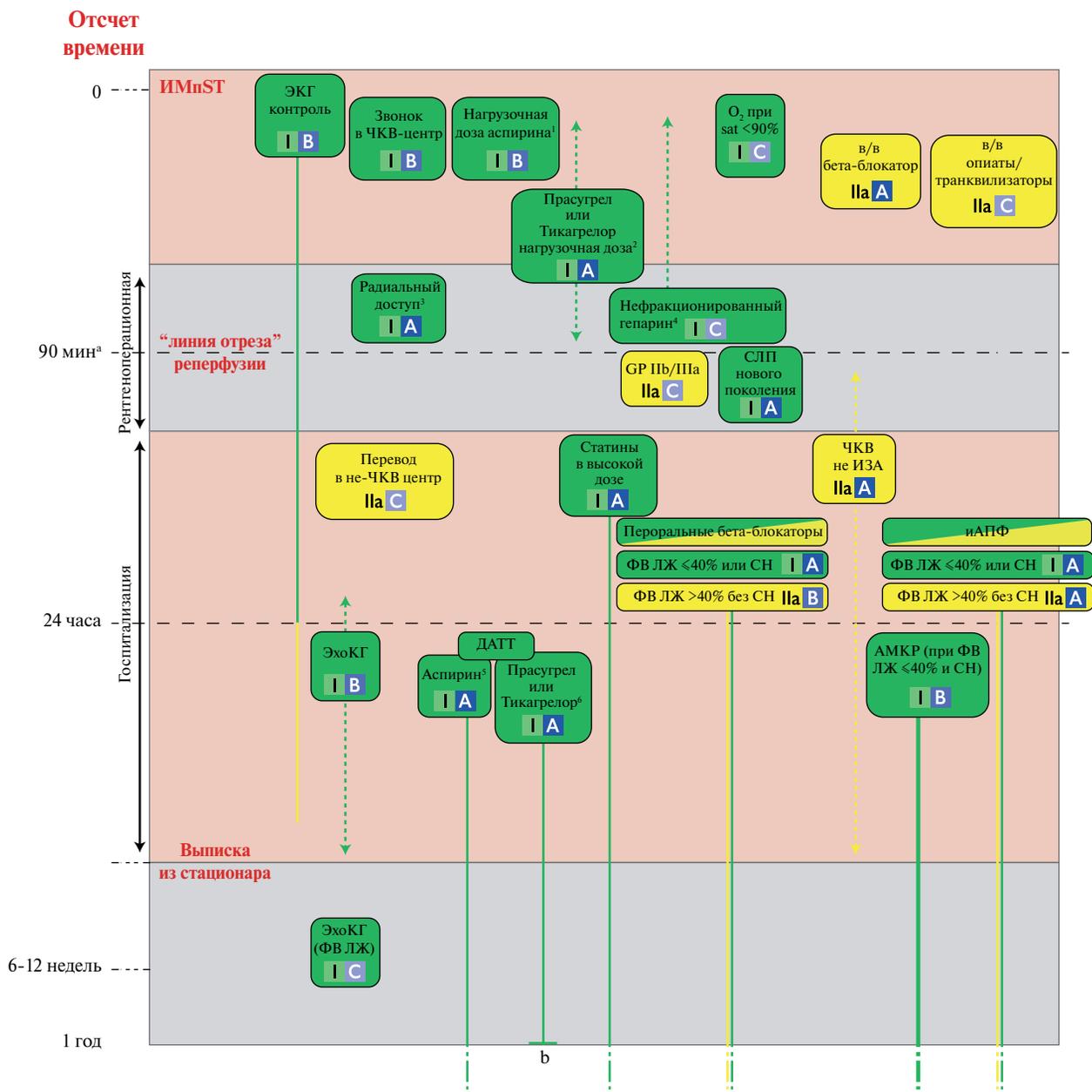


Рис. 5. Памятка по ведению пациента с ИМнСТ, подвергающегося первичному ЧКВ.

Примечание: мероприятия с наиболее высоким уровнем доказательности (класс I, зеленые ячейки, и IIa, желтые) представлены отдельно с указанием предполагаемого времени.

Сплошной линией показаны ежедневные мероприятия.

Двойные пунктирные стрелки показывают диапазон времени, в течение которого может быть выполнено вмешательство.

¹ Нагрузочная доза аспирина 150-300 мг разжевать, либо 75-250 мг в/в (для пациентов, ранее не получавших аспирин).

² Нагрузочная доза прасургрела 60 мг. Нагрузочная доза тикагрелора 180 мг. При наличии противопоказаний к прасургрелу/тикагрелору, либо при недоступности данных препаратов показано применение клопидогреля в нагрузочной дозе 600 мг.

³ Если оператор не является экспертом в трансрадиальном доступе, то следует использовать трансфеморальный.

⁴ Альтернативой НФГ является эноксапарин или бивалирудин (Класс IIa A).

⁵ Поддерживающая доза аспирина 75-100 мг/день перорально.

⁶ Поддерживающая доза прасургрела 10 мг/день. Поддерживающая доза тикагрелора 90 мг/2 раза в день. При наличии противопоказаний для приема прасургрела/тикагрелора, следует назначить клопидогрель 75 мг/день.

^a — 90 мин — максимальное целевое время для ЧКВ-реперфузии. Для пациентов, направляемых в ЧКВ-центры, это время должно составлять 60 мин.

^b — Прием тикагрелора (60 мг дважды в день) в сочетании с аспирином может быть продолжен до 36 мес. у пациентов с высоким риском ишемических осложнений, не имеющих повышенного риска кровотечений и с удовлетворительной переносимостью ДАТТ.

Сокращения: иАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, ДАТТ — двойная антитромбоцитарная терапия, СЛП — стент с лекарственным покрытием, ЭКГ — электрокардиограмма, ЭхоКГ — эхокардиография, СН — сердечная недостаточность, в/в — внутривенно, ИЗА — инфаркт-зависимая артерия, ФВЛЖ — фракция выброса левого желудочка, АМР — антагонисты минералокортикоидных рецепторов, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ИМнСТ — инфаркт миокарда с элевацией сегмента ST, НФГ — нефракционированный гепарин.

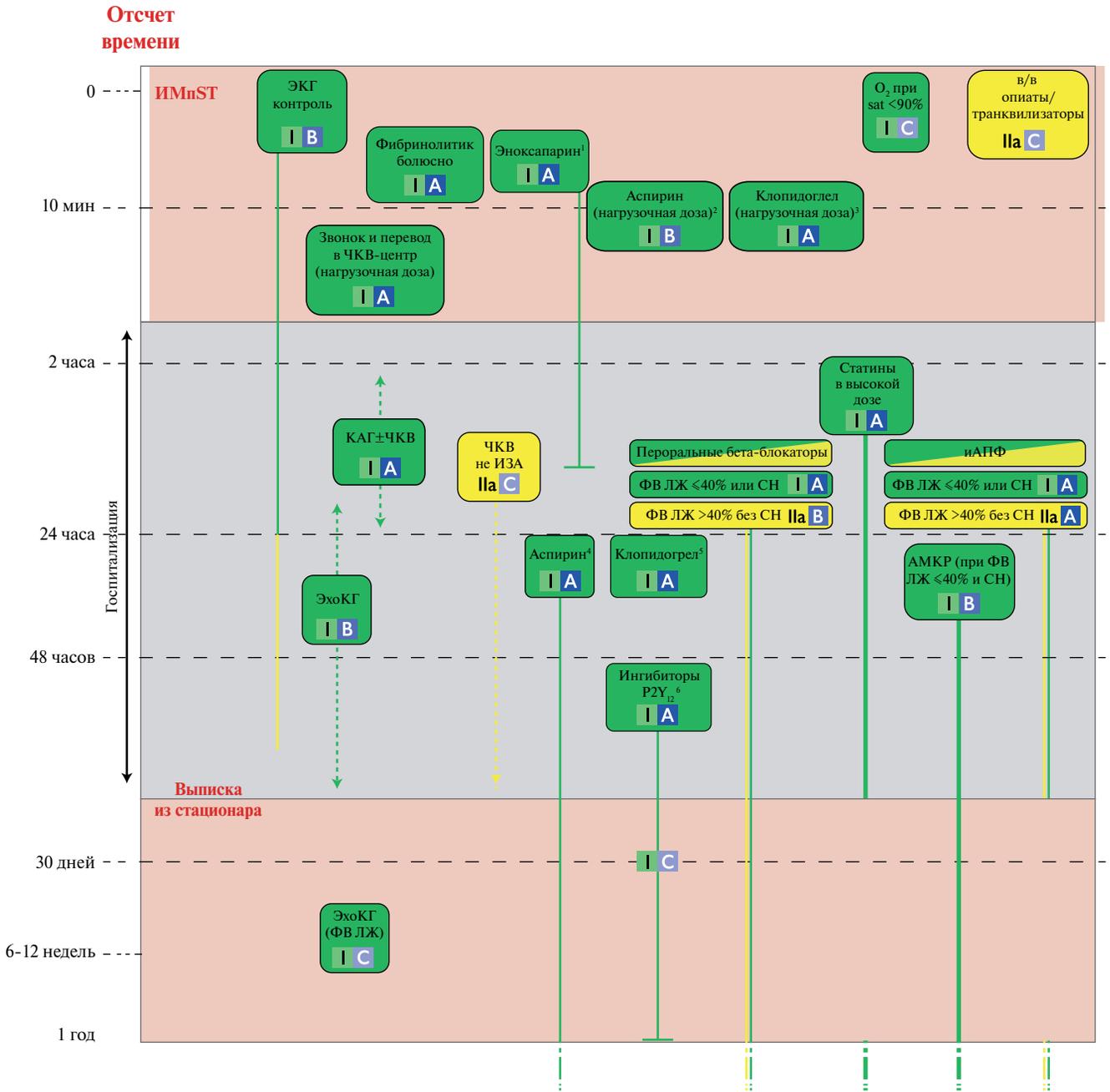


Рис. 6. Памятка при ИМnST и успешно выполненном тромболитическом лечении.

Примечание: мероприятия с наиболее высоким уровнем доказательности (класс I, зеленые ячейки, и IIa, желтые) представлены отдельно с указанием предполагаемого времени.

Сплошной линией показаны ежедневные мероприятия.

Двойные пунктирные стрелки показывают диапазон времени, в течение которого может быть выполнено вмешательство.

¹Эноксапарин доза 30 мг в/в болюсно, далее 1 мг/кг подкожно каждые 12 ч (коррекция дозы для лиц старше 75 лет и наличием почечной недостаточности представлена в таблице 9). Альтернативой эноксапарину является НФГ.

²Нагрузочная доза аспирина 150-300 мг разжевать, либо 75-250 мг в/в.

³Нагрузочная доза клопидогреля 300 мг перорально (75 мг для лиц 75 лет и старше).

⁴Поддерживающая доза аспирина 75-100 мг перорально.

⁵Поддерживающая доза клопидогреля 75 мг/день.

⁶Через 48 ч после фибринолиза можно рассмотреть конверсию на прасугрел/тикагрелор для пациентов, получивших ЧКВ.

Сокращения: иАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, ДАТ — двойная антитромбоцитарная терапия, СЛП — стент с лекарственным покрытием, ЭКГ — электрокардиограмма, ЭхоКГ — эхокардиография, СН — сердечная недостаточность, в/в — внутривенно, ИЗА — инфаркт-зависимая артерия, ФВЛЖ — фракция выброса левого желудочка, АМКР — антагонисты минералокортикоидных рецепторов, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ИМnST — инфаркт миокарда с элевацией сегмента ST, НФГ — нефракционированный гепарин.

выявлена в 18,2% исследуемой группы против 29,4% в группе плацебо ($P < 0,0001$), причем разница была обусловлена главным образом уровнями BNP [401]. В исследовании Aldosterone Lethal effects Blockade in Acute myocardial infarction Treated with or without Reperfusion to improve Outcome and Survival at Six months follow-up (ALBATROSS) 1603 пациента с острым ИМпST или с ИМбпST высокого риска были рандомизированы на однократный в/в болюс канреноата калия (200 мг) с последующим назначением спиронолактона (25 мг в день) против плацебо. В целом, исследование не выявило разницы в комбинированной конечной точке (смерть, реанимация при остановке сердца, значимые желудочковые аритмии, показания для имплантируемого дефибриллятора и появление или прогрессирование СН) через 6 мес. наблюдения. В субанализе группы ИМпST ($n=1229$) результаты были значительно лучше в исследуемой группе (HR) 0,20, ДИ 95% 0,06–0,70) [402]. В последующих исследованиях будет определена роль AMP в лечении этой когорты пациентов.

При использовании AMP следует соблюдать осторожность при почечной дисфункции (уровень креатинина >221 ммоль/л (2,5 мг/дл) у мужчин и >177 ммоль/л (2,0 мг/дл) у женщин), а также необходим регулярный контроль уровня сывороточного калия.

На рисунках 5 и 6 представлены алгоритмы ведения пациентов (класс I и IIa) пациентов, подвергающихся первичному ЧКВ или тромболитису.

Рутинная терапия в острый, подострый и отдаленный периоды: бета-блокаторы, иАПФ, БРА, AMP, липидснижающие препараты при ИМпST

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
Бета-блокаторы		
Оральные бета-блокаторы показаны пациентам с СН и/или ФВЛЖ $\leq 40\%$, если нет противопоказаний [357-361].	I	A
Внутривенные бета-блокаторы показаны во время поступления пациентов, подвергающихся первичному ЧКВ, если нет противопоказаний, без признаков ОСН и с САД >120 мм рт.ст. [346-348, 350, 403].	IIa	A
Рутинное назначение бета-блокаторов рекомендовано во время пребывания в больнице и необходимо продолжить после выписки у всех пациентов без противопоказаний [344, 354-356, 404, 405].	IIa	B
Следует избегать внутривенных бета-блокаторов у пациентов с гипотонией, ОСН, АВ-блокадой или брадикардией [344].	III	B
Липидснижающая терапия		
Рекомендуется назначать статинотерапию в максимальных дозах ^c как можно раньше, если нет противопоказаний [364, 366, 368].	I	A

Целевой уровень ЛПНП $<1,8$ ммоль/л (70 мг/дл) или снижение на 50%, если исходный уровень ЛПНП составляет 1,8–3,5 ммоль/л (70–135 мг/дл) [367, 369, 376, 382].	I	B
Рекомендуется оценить липидный профиль у всех пациентов с ИМпST как можно раньше после поступления [369, 406].	I	C
У пациентов с ЛПНП $\geq 1,8$ ммоль/л (≥ 70 мг/дл), несмотря на максимально переносимые дозы статинов, следует рассмотреть дополнительную терапию для снижения уровня ЛПНП [376, 382].	IIa	A
иАПФ/БРА		
Рекомендуется назначать иАПФ, начиная с первых 24 ч ИМпST, у пациентов с СН, систолической дисфункцией ЛЖ, с диабетом или передним инфарктом [383].	I	A
БРА, предпочтительно валсартан, являются альтернативой иАПФ у пациентов с СН и/или систолической дисфункцией ЛЖ, особенно у тех, кто не переносит иАПФ [396, 407].	I	B
иАПФ рекомендуются всем пациентам при отсутствии противопоказаний [394, 395].	IIa	A
AMP		
AMP рекомендуется пациентам с ФВЛЖ $\leq 40\%$, СН или диабетом, которые уже получают иАПФ и бета-блокаторы при условии, что нет почечной недостаточности или гиперкалиемии [397].	I	B

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — аторвастатин 40–80 мг и розувастатин 20–40 мг.

Сокращения: АВ-блокада — атриовентрикулярная блокада, АПФ — ангиотензинпревращающий фермент, AMP — антагонисты минералокортикоидных рецепторов, БРА — блокатор рецепторов ангиотензина II, ИМпST — инфаркт миокарда с элевацией сегмента ST, ЛПНП — липопротеины низкой плотности, ЛЖ — левый желудочек, САД — систолическое артериальное давление, ФВЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

8. Осложнения ИМпST

Подробная информация представлена в Веб-приложении.

8.1. Миокардиальная дисфункция

8.1.1. Дисфункция ЛЖ

См. Веб-приложение.

8.1.2. Вовлечение ПЖ

См. Веб-приложение.

8.2. Сердечная недостаточность

8.2.1. Клинические симптомы

См. Веб-приложение.

8.2.2. Лечение

Пациентам с признаками СН показано динамическое наблюдение за сердечным ритмом, АД и диурезом. Механизм развития СН должен быть определен посредством оценки ЭКГ, ЭхоКГ, показателей инвазивной гемодинамики с целью коррекции нарушений в максимально короткие сроки.

Рекомендации по ведению пациентов с дисфункцией ЛЖ или острой СН при ИМпСТ

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
иАПФ (или БРА, при непереносимости) показаны к приему в кратчайшие сроки для гемодинамически стабильных пациентов с ФВЛЖ ≤40% и/или признаками СН с целью снижения риска госпитализаций и смерти [390, 396, 412, 413].	I	A
После стабилизации состояния пациентам с ФВЛЖ ≤40% и/или признаками СН показан прием бета-блокаторов с целью снижения риска смерти, повторного ИМ, госпитализации в связи с СН [358-361, 414-416].	I	A
АМР показаны пациентам с ФВЛЖ ≤40% без признаков тяжелой почечной дисфункции или гиперкалиемии с целью снижения риска кардиоваскулярных событий и смерти [397].	I	B
Петлевые диуретики показаны при сочетании ОСН с явлениями застоя жидкости с целью уменьшения симптомов.	I	C
Применение нитратов рекомендовано при САД >90 мм рт.ст. для снижения симптомов и уменьшения застоя.	I	C
Оксигенотерапия показана пациентам при отеке легких и сатурации кислорода <90% до достижения сатурации >95%.	I	C
Перевод пациента на ИВЛ показан в случае дыхательной недостаточности, избыточной активации дыхательного центра, приводящей к гиперкапнии, ацидозу, а также при неэффективности неинвазивной вентиляции.	I	C
Неинвазивная вентиляция с положительным давлением (постоянное положительное давление в легочных путях, двухфазное положительное давление в легочных путях) [410, 411, 417-419].	II a	B
Внутривенное введение нитратов и нитропруссида натрия необходимо рассмотреть для пациентов с СН и повышенным АД с целью улучшения контроля за артериальным давлением и снижения симптоматики.	II a	C
Опиаты могут использоваться для снижения выраженности нарушения дыхания и уменьшения тревожности у пациентов с отеком легких. Показан мониторинг респираторных функций [6, 408].	II b	B
При рефрактерной гипотонии показано применение инотропных препаратов.	II b	C

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности.

Сокращения: АД — артериальное давление, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, БРА — блокатор рецепторов ангиотензина II, ФВЛЖ — фракция выброса левого желудочка, СН — сердечная недостаточность, ИМ — инфаркт миокарда, АМР — антагонист минералокортикоидных рецепторов, ОСН — острая сердечная недостаточность, ИВЛ — искусственная вентиляция легких, САД — систолическое артериальное давление.

Оксигенотерапия показана при застое в малом круге кровообращения, сатурации SaO₂ <90% или парциальном давлении кислорода <60 мм рт.ст. (8,0 кПа), показаны мониторинг показателей сатурации, оценка газового состава крови в динамике, целевое значение которой определено как 95%. Фармакологическая тактика предполагает применение петлевых

диуретиков (фуросемид 20-40 мг, в/в, повторение введения препарата по необходимости в зависимости от клинической картины и темпов диуреза), а также, если позволяет АД, введение нитратов в/в, с осторожностью, избегая резкого снижения АД и развития гипотонии. Раннее начало приема бета-блокаторов, иАПФ, БРА, АМР рекомендовано при отсутствии гипотензии, гиповолемии, почечной дисфункции.

Важная роль отводится этиотропному лечению. Следует выполнить коронарную реваскуляризацию при наличии гемодинамически значимых поражений коронарных артерий. Нарушения ритма, клапанная дисфункция, гипертензия — должны быть скорректированы в максимально короткий срок.

Для коррекции гипертензии предпочтительно применение иАПФ, БРА, в/в нитратов. В ряде случаев может потребоваться применение нитропрусида натрия.

Стойкая ишемия миокарда должна быть устранена посредством выполнения реваскуляризирующих процедур. Предсердные и желудочковые нарушения ритма необходимо корректировать согласно предложенному алгоритму (см. таблицу).

Тяжелые пациенты с явлениями застоя в малом круге кровообращения могут иметь показания к в/в введению морфина, с целью снижения активности дыхательного центра, уменьшения тахипноэ и чувства страха, однако, рутинное применение морфина не рекомендовано ввиду возможности резкого и выраженного снижения АД, а также из-за тошноты и возможного угнетения дыхательного центра, вызванные приемом препарата [408, 409]. Неинвазивная вентиляция легких (положительное постоянное и двухфазное давление в легочных путях), либо использование интраназальной полачи кислорода с помощью соответствующих канюль являются эффективными при лечении отека легких и должны быть рассмотрены для пациентов с респираторным дистрессом (частота дыхательных движений >25/мин, SaO₂ <90%) и осуществлены в максимально короткие сроки [410, 411]. Интубация может быть показана пациентам с неспособностью эффективной оксигенации, явлениями гиперкапнии вследствие истощения дыхательного центра. Ультрафильтрация для снижения волемической нагрузки может быть показана пациентам, рефрактерным к терапии диуретиками, особенно с явлениями гипонатриемии.

При выраженном снижении сердечного выброса, приводящей к гипоперфузии органов, и сохранении адекватного АД (САД >90 мм рт.ст.) можно рассмотреть инфузию добутамина или левосимендана. Однако, доказательная база применения левосимендана при кардиогенном шоке ограничена. Дополнительная информация по ведению пациентов с ОСН представлена в Рекомендациях по диагностике и лечению острой и хронической СН (2016 ESC

Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure) [6].

8.2.2.1. Коррекция гипотонии

Пациентам с гипотонией без признаков нарушения кровообращения, застоя или объемной перегрузки (коллабирование нижней полой вены) при отсутствии признаков митральной регургитации показано осторожное восполнение объема в сочетании с мониторингом центральной гемодинамики [420]. Следует корректировать и контролировать бради и тахикардии. Пациентам с ИМ ПЖ следует избегать избыточной инфузии жидкости, так как это может привести к нарушению гемодинамики. При сохраняющихся явлениях гипотонии следует рассмотреть назначение инотропных препаратов, предпочтение следует отдать добутамину [420].

8.2.2.2. Лечение кардиогенного шока

Кардиогенным шоком называется стойкое снижение давления (САД <90 мм рт.ст.), сопровождающееся признаками гипоперфузии, а также случаи, если для поддержания САД на указанном уровне требуется инотропная и/или механическая поддержка. Это осложнение регистрируется в 6-10% случаев всех ИМпСТ, и остается ведущей причиной смерти, имея госпитальную летальность около 50% [421]. Пациент с ИМпСТ и явлениями кардиогенного шока, при возможности выполнения реперфузии в период >120 мин должен получить фибринолитик и быть транспортирован в ЧКВ-центр. В этом случае, при поступлении в ЧКВ-центр, показана незамедлительная КАГ, независимо от динамики сегмента ST и времени с момента введения тромболитического препарата. Наиболее часто кардиогенный шок возникает при обширном поражении ЛЖ, но возможен и при инфаркте ПЖ. Инвазивный мониторинг гемодинамики при кардиогенном шоке рутинно не рекомендуется, однако, следует незамедлительно оценить состояние и функцию клапанного аппарата посредством трансэзофагеального ЭхоКГ [422-426].

Первым шагом в лечении кардиогенного шока должен стать поиск обратимого механизма развития данного осложнения (гиповолемия, медикаментозно-обусловленная гипотония, нарушения ритма), либо мероприятия, направленные на коррекцию потенциально возможных специфических причин, таких как разрыв миокарда и гемоторакс.

Первичное ЧКВ следует выполнять всегда, когда это возможно, при многососудистом поражении показана полная реваскуляризация [248, 427]. Пациентам группы высокого риска развития кардиогенного шока показана транспортировка в ЧКВ-стационар до развития нестабильной гемодинамики. Принципы назначения антиагрегантов не отличаются. Особенности ведения пациен-

тов с кардиогенным шоком, ассоциированным с поражением ПЖ, обозначены подробнее в Веб-приложении.

Рекомендован инвазивный артериальный мониторинг [6]. Катетеризация легочной артерии может быть показана с целью тщательного мониторинга показателей сердечного выброса или в случаях кардиогенного шока с неустановленной причиной. Следует исключить гиповолемию и в случае обнаружения таковой — скорректировать назначением растворов. Задачей фармакологических препаратов является улучшение органной перфузии посредством повышения сердечного выброса и нормализации артериального давления. Терапия диуретиками рекомендована по достижению адекватной перфузии. Внутривенные инотропные препараты или вазопресоры показаны для поддержания АД >90 мм рт.ст., а также для увеличения сердечного выброса и улучшения перфузии жизненно важных органов. Пациентам со сниженным сердечным выбросом терапию следует начать с добутина, имея в виду, что норэпинефрин может быть более эффективным и безопасным при кардиогенном шоке и выраженной гипотонии [428].

Пациентам, ранее получавшим бета-блокаторы, возможно рассмотреть назначение левосимендана, чей инотропный эффект не зависит от состояния бета-адренорецепторов. При ИМпСТ ингибиторы фосфодиэстеразы III не рекомендованы к применению.

ВАБК не улучшает исходы кардиогенного шока при ИМпСТ [177], равно как и не приводит к значимому ограничению зоны некроза миокарда [175]. В этой связи, рутинное использование ВАБК не показано, но может быть рассмотрено для определенной категории пациентов (тяжелая митральная недостаточность, дефект МЖП). Небольшое исследование эффективности системы поддержки кровообращения Impella CP не показало преимуществ устройства над ВАБК [429].

Устройства для механической поддержки кровообращения, включая интракардиальные насосные устройства, имплантируемые чрескожно, а также экстракорпоральная мембранная оксигенация (ЭКМО), использовались у пациентов резистентных к стандартной терапии (инотропные препараты, инфузия жидкости, ВАБК), однако, доказательная база для такого подхода ограничена [430]. Таким образом, краткосрочное использование устройств механической поддержки кровообращения может быть использовано в качестве спасительного подхода для стабилизации состояния пациентов и сохранения нормальной перфузии жизненно важных органов в остром периоде ИМпСТ, а также в роли “мост”-терапии при запланированной пересадке сердца [431, 432].

Рекомендации при ИМпСТ и кардиогенном шоке

Рекомендации	Класс ^а	Уровень ^б
Пациентам с кардиогенным шоком показано выполнение ЧКВ незамедлительно, если это технически выполнимо. При анатомических особенностях коронарного русла, являющихся противопоказаниями для ЧКВ, показано срочное КШ [248].	I	B
Показан инвазивный мониторинг артериального давления.	I	C
Незамедлительное проведение доплер ЭхоКГ для оценки систолической функции ЛЖ, состояния клапанов и исключения механических осложнений.	I	C
Пациенты с разрывами миокарда должны получить лечение как можно быстрее, после согласования с мультидисциплинарной командой.	I	C
Показана кислородотерапия и ИВЛ в зависимости от газового состава крови	I	C
Для пациентов с кардиогенным шоком, в случае, если невозможно выполнить ЧКВ в срок до 120 мин, следует рассмотреть проведение ТЛТ, при условии, что разрыв миокарда исключен.	IIa	C
Пациентам с кардиогенным шоком показана полная реваскуляризация миокарда.	II a	C
ВАБК показан при гемодинамической нестабильности или при шоке вследствие разрывов миокарда.	II a	C
Катетеризация легочной артерии с инвазивной оценкой гемодинамики может быть полезна для уточнения диагноза и контроля эффективности лечения [433].	II b	B
Диализ показан при явлениях застоя, рефрактерных к назначаемым диуретикам [434-436].	II b	B
Для стабилизации гемодинамики можно рассмотреть применение инотропных/вазопрессорных препаратов.	II b	C
При развитии рефрактерного шока следует рассмотреть вопрос применения механической поддержки ^с .	II b	C
Рутинное использование ВАБК не рекомендовано [177, 437].	III	B

Примечание: ^а — класс рекомендаций, ^б — уровень доказательности, ^с — устройства поддержки кровообращения, имплантируемые чрескожно, экстракорпоральная поддержка жизнедеятельности, экстракорпоральная мембранная оксигенация.

Сокращения: ВАБК — внутриаортальный баллонный контрапульсатор, ИВЛ — искусственная вентиляция легких, КШ — коронарное шунтирование, ЛЖ — левый желудочек, ТЛТ — тромболитическая терапия, ЭхоКГ — эхокардиография, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

8.3. Лечение нарушений ритма и проводящих путей в острой фазе

Нарушения ритма и проводимости являются распространенными осложнениями острого периода ИМпСТ и имеют важное прогностическое значение [438]. Несмотря на хорошую осведомленность о данном виде осложнений, а также на прогресс в интенсивной терапии, частота встречаемости внезапной сердечной смерти (ВСС), в основном ввиду ЖТ и фибрилляции желудочков (ФЖ) на догоспитальном

этапе, остается высокой [438, 439]. Раннее проведение реперфузии снижает риск желудочковых нарушений ритма и ВСС [440, 441]. Возникновение жизнеугрожающих аритмий требует неотложного выполнения полной реваскуляризации [438, 442]. Сведения о пользе применения антиаритмиков в остром периоде ИМпСТ ограничены, в то время как в ряде исследований показано негативное влияние данной группы препаратов на показатели смертности [439]. Рекомендовано применение антиаритмиков с осторожностью, а также использование альтернативных подходов, таких как ЭИТ, стратегия “ждать и наблюдать” при отсутствии гемодинамических нарушений, имплантация ЭКС или выполнение РЧА — по индивидуальным показаниям. Рекомендована коррекция электролитных нарушений, раннее начало терапии бета-блокаторами, иАПФ/БРА, а также статинами [438, 443].

8.3.1. Наджелудочковые аритмии

Наиболее частым видом наджелудочковой аритмии является ФП, которая наблюдается в 21% всех ИМпСТ [444]. ФП может быть предсуществующей, впервые выявленной, либо впервые возникшей. Пациенты с ФП более коморбидны и имеют более высокий риск осложнений [445]. Во многих случаях ФП удовлетворительно переносится и не требует дополнительной терапии кроме оральных антикоагулянтов [5]. Специальная терапия показана при нестабильной гемодинамике. Литературные данные в пользу стратегии контроля ритма или стратегии контроля ЧСС для этих пациентов ограничены [446]. Возможно рассмотреть вопрос об электрической кардиоверсии, однако, стоит помнить о высокой частоте рецидивов ФП при выборе данного метода кардиоверсии. Для неотложного купирования аритмий рекомендовано применение амиодарона [5, 444]. Целевое значение ЧСС поддерживается с помощью бета-блокаторов [438, 446]. При обширном поражении миокарда, а также при тяжелой дисфункции ЛЖ, для контроля ЧСС более безопасно применение дигоксина в/в, как изолированно, так и в сочетании с амиодароном. При одновременном назначении амиодарона и дигоксина необходим мониторинг концентрации дигоксина в крови, так как его концентрация может повышаться. Некоторые, но не все исследования показали, что рецидивы ФП могут быть профилактированы назначением бета-блокаторов, иАПФ/БРА, а также ранним началом терапии статинами [444]. Пациенты с факторами риска тромбоэмболий должны получать оральные антикоагулянты (ОАК) [5]. В целом, ранний и отдаленный прогноз ИМпСТ в сочетании с ФП хуже, чем без ФП [445, 447], наличие которой ассоциировано с более высоким риском повторных инфарктов, риском инсультов, развития хронической сердечной недостаточно-

сти, а также возникновения ВСС [444, 445, 448]. Следует подчеркнуть, что пароксизмы ФП при ИМпСТ также несут повышенный риск инсультов в отдаленном периоде наблюдения [445, 448].

Лечение ФП

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
Стратегия контроля ЧСС		
При отсутствии признаков ОСН или гипотонии для контроля ЧСС следует использовать в/в бета-блокаторы [449].	I	C
При наличии признаков ОСН без явлений гипотонии показано применение амиодарона в/в [450].	I	C
При наличии ОСН в сочетании с гипотонией для урежения ЧСС следует применить дигоксин [451].	II a	B
Кардиоверсия		
Незамедлительная электрическая кардиоверсия показана при сочетании ФП с тяжелыми нарушениями гемодинамики или явлениями СН, при невозможности адекватного медикаментозного контроля ЧСС.	I	C
В/в введение амиодарона показано для повышения эффективности электрической кардиоверсии и для профилактики рецидивов аритмии.	I	C
Пациентам с впервые выявленной ФП в остром периоде ИМпСТ показан длительный прием ОАК в соответствии с риском тромбэмболических осложнений по шкале CHA ₂ DS ₂ -VASc, а также с учетом принимаемой антитромбоцитарной терапии [5, 444].	II a	C
Дигоксин неэффективен для кардиоверсии и не показан для контроля ритма [452, 453].	III	A
БКК и бета-блокаторы, включая соталол, неэффективны для кардиоверсии [453].	III	B
Назначение антиаритмиков с целью профилактики развития ФП не оправдано [438, 444].	III	B

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности.

Сокращения: БКК — блокаторы кальциевых каналов, ИМпСТ — инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, ОАК — оральные антикоагулянты, ОСН — острая сердечная недостаточность, СН — сердечная недостаточность, ФП — фибрилляция предсердий, ЧСС — частота сердечных сокращений, CHA₂DS₂-VASc — сердечная недостаточность, гипертензия, возраст ≥75 лет (2 балла), диабет, инсульт (2 балла), сосудистое поражение, возраст 65-74 года, женский пол.

8.3.2. Желудочковые нарушения ритма

Частота встречаемости ЖТ и ФЖ в последние десятилетия снизилась, вероятнее всего ввиду внедрения технологий реперфузии и раннего назначения бета-блокаторов [3]. Однако, от 6 до 8% пациентов по-прежнему страдают от гемодинамически значимых ЖТ и ФЖ. Типичный вариант аритмии: нестабильная, полиморфная, относительно быстро возникающая ЖТ, склонная к переходу в ФЖ [439]. Так как частой причиной аритмий является ишемия, важно в кратчайшие сроки обеспечить реперфузию [72]. При отсутствии противопоказаний рекомендовано применение бета-блокаторов [346, 347, 350, 454]. В ряде случаев может потребоваться

повторная ЭИТ или дефибрилляция [455]. При недостаточно стойком эффекте кардиоверсии рекомендовано применение амиодарона в/в [439, 456]. При индивидуальной непереносимости амиодарона может быть использован в/в лидокаин, однако, данные исследований, сравнивающих эффективность антиаритмиков при ИМпСТ, отсутствуют. Данные о прогностической значимости ранних ЖТ/ФЖ в настоящее время противоречивы. Доступные литературные данные говорят о том, что пациенты с ранними ЖТ/ФЖ имеют повышенный риск 30-ти дневной летальности, но не имеют повышенного риска смерти в отдаленном периоде [442, 457, 458].

ЖТ или ФЖ могут возникать в момент восстановления кровотока по коронарной артерии (реперфузионные аритмии). Эти виды аритмий считаются доброкачественными и не требуют специальной терапии. В первые сутки ИМпСТ желудочковые экстрасистолы являются распространенным нарушением ритма, как и полиморфные аритмии, пробежки ЖТ, феномен R-на-T. Предиктивная роль этих аритмий неизвестна, специфическая терапия не требуется. Стойкая ЖТ или ФЖ в срок более 48 ч от начала ИМпСТ не связана с реперфузией миокарда и является плохим прогностическим признаком, определяя согласно текущим рекомендациям, показания к имплантации ИКД для вторичной профилактики ВСС [3]. Первичная профилактика ВСС посредством рутинной имплантации ИКД в пределах 40 дней при отсутствии ЖТ/ФЖ не показана [3]. Через 6-12 мес. после ИМпСТ следует повторно оценить наличие показаний к ИКД, для пациентов с обширным поражением ЛЖ этот вопрос может быть рассмотрен уже в раннем постинфарктном периоде [3, 438].

В некоторых случаях несмотря на полную реваскуляризацию и прием антиаритмиков может наблюдаться стойкая ЖТ. ЭКС может быть эффективной в данном случае, однако, в случае рецидивирующих ЖТ/ФЖ, возникающих при прекращении ЭКС, единственной эффективной тактикой будет выполнение аблации триггерных зон. Успешная РЧА надежно профилактирует рецидивы ЖТ/ФЖ [459-461].

Лечение желудочковых нарушений ритма в остром периоде

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
При отсутствии противопоказаний пациентам с полиморфной ЖТ/ФЖ показано в/в введение бета-блокаторов [462, 463].	I	B
Пациентам с ЖТ/ФЖ показана реваскуляризация миокарда ввиду риска сохраняющейся ишемии [71, 72].	I	C
Для купирования рецидивирующей полиморфной ЖТ показано в/в введение амиодарона [3].	I	C

Пациентам с ЖТ/ФЖ показана коррекция электролитных нарушений (особенно гипокалиемии, гипомagneмии) [3].	I	C
В случаях синусовой брадикардии с гемодинамическими нарушениями или АВ-блокаде без стабильного выпадения комплексов:		
• в/в положительные хронотропные препараты (эпинефрин, вазопрессин и/или атропин);	I	C
• при отсутствии эффекта от положительных хронотропных препаратов показана установка временной ЭКС;	I	C
• пациентам, ранее не получившим реперфузию, показана экстренная КАГ с перспективой выполнения реваскуляризации.	I	C
При рецидивах ЖТ показано в/в введение амиодарона, нежели повторная ЭИТ [438].	II a	C
При неэффективности ЭИТ следует рассмотреть вопрос об установке электродов временной ЭКС.	II a	C
Для пациентов с рецидивирующими ЖТ/ФЖ помимо полной реваскуляризации и оптимальной медикаментозной терапии показано выполнение РЧА в специализированном центре с последующей имплантацией ИКД.	II a	C
При рецидивирующей ЖТ с компрометацией гемодинамики и наличием противопоказаний к бета-блокаторам и амиодарону может быть использован лидокаин [438].	II b	C
Профилактическое использование антиаритмиков не показано [464, 465].	III	B
Бессимптомные и гемодинамически незначимые желудочковые аритмии не требуют применения антиаритмических препаратов.	III	C

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности.

Сокращения: ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, ЖТ — желудочковая тахикардия, КАГ — коронароангиография, РЧА — радиочастотная абляция, ФЖ — фибрилляция желудочков, ЭИТ — электроимпульсная терапия, ЭКС — электрокардиостимулятор.

Лечение желудочковых нарушений ритма в отдаленном периоде и профилактика ВСС

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
Установка ИКД рекомендована с целью снижения риска ВСС у пациентов с симптомами ХСН (NYHA ФК II-III) и ФВЛЖ $\leq 35\%$ и ожидаемой продолжительностью жизни не менее 1 года помимо оптимальной медикаментозной терапии (не менее 3 мес., не менее чем 6 нед. после ИМ) [3, 466, 467].	I	A
Установка ИКД или портативного ЭКС может быть рассмотрена на срок менее 40 дней после ИМ у избранной категории пациентов (неполная реваскуляризация, предсуществующая дисфункция ЛЖ, развитие аритмии в срок более 48 ч после начала ИМпСТ, полиморфная ЖТ/ФЖ).	II b	C

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности.

Сокращения: ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, ЖТ — желудочковая тахикардия, ФЖ — фибрилляция желудочков, ЭКС — электрокардиостимулятор, ВСС — внезапная сердечная смерть, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ФВЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ИМ — инфаркт миокарда, ИМпСТ — инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST.

8.3.3. Синусовая брадикардия и АВ-блокада

Синусовая брадикардия является частым спутником ИМпСТ в первые часы от начала заболевания, особенно при ИМ нижней локализации. В ряде случаев требуется прием опиоидов, однако, чаще всего специфического лечения не требуется [468]. При сочетании брадикардии с гипотонией следует применить в/в введение атропина. АВ-блокада II степени I типа Мобитц обычно ассоциирована с поражением нижней стенки миокарда ЛЖ и редко приводит к выраженным нарушениям гемодинамики. При развитии нарушений гемодинамики стоит применить атропин, а при неэффективности последнего — использовать временную ЭКС. Лекарственные средства, замедляющие АВ-проведение (бета-блокаторы, дигиталис, верапамил, амиодарон) следует применять с осторожностью. АВ-блокада II степени II типа Мобитц и полная АВ-блокада являются показаниями для постановки ЭКС. Постановка временной ЭКС также показана пациентам с полной АВ-блокадой, ИМ ПЖ, а также при нестабильной гемодинамике. Для пациентов с АВ-блокадой следует рассмотреть вопрос выполнения реваскуляризирующей процедуры даже в случаях позднего поступления пациента.

АВ-блокады при нижнем ИМ обычно локализованы супрагисисально и самостоятельно купируются после выполнения реперфузии. АВ-блокады при переднем ИМ чаще инфрагисисальной локализации и ассоциированы с более высокими показателями смертности ввиду обширного некроза миокарда. Впервые возникшая полная или неполная блокада ножки пучка Гиса обычно сопровождается обширным передним ИМ. Развитие АВ-блокады с медленными ускользящими комплексами является показанием для установки электродов ЭКС, которая должна быть продолжена при возникновении бифасцикулярной и трифасцикулярной блокады. Детально показания к ЭКС описаны в ESC Guidelines for cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy [469].

8.4. Разрывы миокарда

Разрывы миокарда возникают в первые несколько суток ИМпСТ, и частота развития этого вида осложнений существенно снизилась с широким внедрением первичного ЧКВ. Разрывы миокарда являются жизнеугрожающим осложнением и требуют незамедлительной диагностики и коррекции. Симптомами разрыва миокарда являются внезапно возникшая гипотония, рецидив загрудинной боли, появление шумов (митральная регургитация, дефект межжелудочковой перегородки), застой в малом круге кровообращения, набухание яремных вен. При подозрении на разрыв показано незамедлительное проведение ЭхоКГ исследования. Полная информация о разрывах миокарда представлена в Web Addenda.

8.4.1. Разрыв свободной стенки миокарда

См. Веб-приложение.

8.4.2. Разрыв межжелудочковой перегородки

См. Веб-приложение.

8.4.3. Отрывы сосочковых мышц

См. Веб-приложение.

8.5. Перикардит

Существуют 3 основных типа поражения перикарда: ранний инфаркт-ассоциированный перикардит, поздний перикардит или синдром Дресслера, экссудативный перикардит. Подробное описание дано в Веб-приложении.

8.5.1. Ранний и поздний инфаркт-ассоциированный перикардит (Синдром Дресслера)

См. Веб-приложение.

8.5.2. Экссудативный перикардит

См. Веб-приложение.

9. ИМ без обструктивного поражения коронарных артерий

Значительная доля (1-14%) всех ИМ происходит при отсутствии обструктивного (>50% стеноз) поражения коронарных артерий [10, 11]. Отсутствие обструктивного поражения коронарных артерий у пациента с симптомами ишемии миокарда не отрицает атеротромботической этиологии, так как атеротромбоз является динамическим процессом, а нестабильная бляшка, послужившая субстратом для тромбообразования, может быть гемодинамически не значимой.

Таблица 10

Диагностические критерии ИМ без обструктивного поражения коронарных артерий [12]

<p>Диагноз ИМБОКА выставляется сразу после выполнения коронарографии у пациентов с ОИМ при наличии следующих критериев:</p>
(1) Универсальные критерии ОИМ [8]
(2) Отсутствие окклюзии коронарной артерии по ангиографии, определяемое как отсутствие стеноза коронарной артерии ≥50% в потенциальной ИСА
(3) Нет явных причин, обуславливающих клиническое состояние

Сокращения: ИМБОКА — инфаркт миокарда без обструкции коронарных артерий, ОИМ — острый инфаркт миокарда, ИСА — инфаркт-связанная артерия, ИМ — инфаркт миокарда.

Диагностические критерии инфаркта миокарда без обструкции коронарных артерий (ИМБОКА) представлены в таблице 10. ИМБОКА — рабочий диагноз, который должен стать поводом для активного поиска патогенетической причины инфаркта.

Невыясненная причина ИМпСТ может привести к неадекватным лечебным действиям у данной категории пациентов.

Патофизиология ИМБОКА в зависимости от этиологии не является темой настоящего документа и подробно описана в согласительных документах ESC [12] и в обзорах, посвященных этому вопросу [10, 11].

В соответствии с универсальной дефиницией ИМ, ИМБОКА можно отнести к ИМ 1 или ИМ 2 типа [8]. Этиология ИМБОКА условно разделена на несколько принципиально разных типов: (1) вторичное поражение эпикардальных артерий (например, разрыв атеросклеротической бляшки, изъязвление бляшки, эрозия коронарной артерии, диссекция коронарной артерии), ИМ 1 типа; (2) несоответствие поступления кислорода и потребности миокарда (например, спазм коронарной артерии или эмболия коронарной артерии), ИМ 1 типа; (3) эндотелиальная дисфункция коронарной артерии (например, микроваскулярный спазм), ИМ 2 типа; (4) вторичное поражение без вовлечения коронарных артерий (например, миокардит [470] или синдром Такоцубо). Последние 2 варианта могут “маскироваться” под ИМ, но более корректно называть их “повреждение миокарда”. Определение патогенетического варианта ИМБОКА позволит индивидуализировать лечебную стратегию. Тем не менее, прогноз ИМБОКА довольно серьезный, годовичная летальность достигает 3,5% [10].

Для определения патогенетического типа ИМБОКА мы используем диагностические тесты в дополнение к рекомендованной КАГ. В целом, после того, как КАГ не выявила обструктивного поражения коронарных артерий, показано выполнение вентрикулографии ЛЖ или ЭхоКГ для визуализации движения миокарда и исключения перикардального выпота. В дополнение, если есть подозрение на одно из вышеописанных состояний, стоит рассмотреть показания для дополнительных методов диагностики.

Магнитнорезонансное исследование сердца — полезный неинвазивный метод визуализации поражения миокарда, дающий представление о дискинезии стенок миокарда, наличии-отсутствии отека, наличии фиброза/рубцовой ткани. МР-исследование сердца показано в течение 2 недель после развития ИМБОКА для повышения точности диагностических мероприятий, направленных на установление этиологии заболевания [471-473].

10. Оценка качества оказания помощи

В разных странах существуют существенно различающиеся между собой подходы к оптимальному ведению ИМпСТ [474, 475]. Для стандартизации процесса оказания помощи при ИМпСТ необходимы

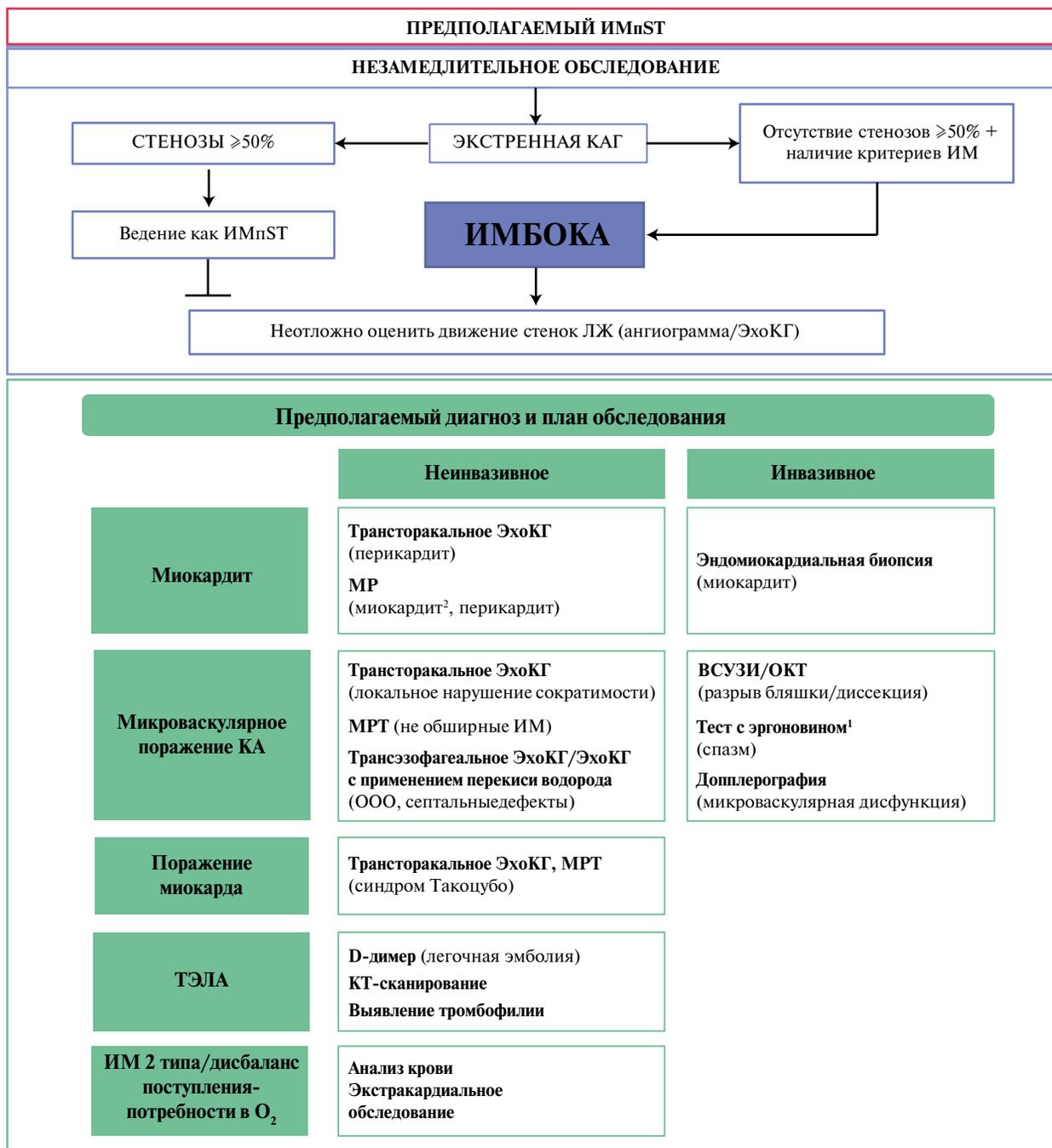


Рис. 7. Схема диагностического поиска при ИМБОКА.

Примечание: ¹ — провокационная проба для верификации вазоспастической стенокардии может быть рассмотрена у пациентов с недавно перенесенным ИМ и подозрением на вазоспастический генез. Процедура выполняется опытным оператором, и может быть выполнена вне острого периода. ² — Клинические признаки предполагаемого миокардита согласно критериям рабочей группы ESC = отсутствие стеноза ≥50% по данным ангиографии в сочетании с наличием неишемического поражения по данным магнитно-резонансного исследования. Установленный диагноз миокардит согласно критериям рабочей группы ESC = отсутствие стеноза ≥50% по данным ангиографии в сочетании с данными эндомиокардиальной биопсии (гистология, иммуногистология, полимеразно-цепная реакция для определения вирусного генома).

Синдром Такоцубо не может быть установлен в остром периоде заболевания, так как одним из диагностических критериев является восстановление функции левого желудочка, оцененное в динамике. ВСУЗИ и ОКТ, как правило, выявляют больше атеросклеротических бляшек, чем ангиография. Данные методы более чувствительны для определения нестабильных бляшек. Данные методы визуализации выполняются одновременно с выполняемой ангиографией. Пациентов следует информировать о дополнительной информации, которую могут обеспечить данные методы, а также о незначительном увеличении риска, связанном с их проведением.

Сокращения: КАГ — коронароангиография, ЭхоКГ — эхокардиография, ЛЖ — левый желудочек, КА — коронарная артерия, ИМ — инфаркт миокарда, ООО — открытое овальное окно, ТЭЛА — тромбоэмболия лёгочной артерии, МРТ — магнитно резонансная томография, ВСУЗИ — внутрисосудистый ультразвук, ИМБОКА — инфаркт миокарда без обструкции коронарных артерий, ОКТ — оптическая когерентная томография, ИМпСТ — инфаркт миокарда с элевацией сегмента ST, КТ — компьютерная томография.

Таблица 11

Индикаторы оценки качества

Тип индикатора и процесс	Индикатор качества
Меры по организации оказания помощи	1) Центр, оказывающий помощь, должен быть частью системы, разработанной специально для оказания помощи пациентам с ИМнST, и имеющим утвержденные протоколы на все нижеперечисленные случаи: <ul style="list-style-type: none"> • Единый номер вызова службы экстренной помощи • Возможность догоспитальной оценки ЭКГ для принятия тактического решения о транспортировке в ЧКВ-центр • Возможность передать информацию о прибытии пациента с ИМнST в рентгеноперационную на догоспитальном этапе • Транспортировка (в том числе воздушная санавиация) с оснащением дефибриллятором 2) Ключевые временные показатели фиксируются систематически и подвергаются периодической оценке для контроля качества оказываемой помощи
Меры по проведению реперфузии	1) Доля пациентов с ИМнST, получивших реперфузию в первые 12 часов 2) Доля пациентов с ИМнST, получивших своевременную реперфузию, определяемую как: <ul style="list-style-type: none"> • Для пациентов на догоспитальном этапе <ul style="list-style-type: none"> — <90 мин с момента постановки диагноза ИМнST до восстановления кровотока в ИЗА посредством ЧКВ — <10 мин с момента постановки диагноза ИМнST до болюсного введения тромболитика • Для пациентов, госпитализированных в ЧКВ-центр: <ul style="list-style-type: none"> — <60 мин с момента постановки диагноза ИМнST до восстановления кровотока в ИЗА посредством ЧКВ • Для пациентов, переведенных из неинвазивного стационара: <ul style="list-style-type: none"> — <120 мин с момента постановки диагноза ИМнST до восстановления кровотока в ИЗА посредством ЧКВ — <30 мин нахождения в неинвазивном стационаре (с момента поступления до перетранспортировки в инвазивный стационар)
Меры по оценке риска в госпитальный период	1) Доля пациентов, которым выполнена оценка ФВЛЖ до выписки из стационара
Меры по антитромбоцитарной терапии	1) Доля лиц, не имеющих документированных противопоказаний для приема аспирина и/или ингибиторов P2Y ₁₂ , выписанных из клиники с назначением ДАТ
Меры по постгоспитальному медикаментозному ведению и консультированию	1) Доля пациентов, не имеющих противопоказаний к назначению высоких доз статинов 2) Доля пациентов с ФВЛЖ ≤40% или клиническими признаками СН, не имеющих противопоказаний к приему бета-блокаторов 3) Доля пациентов с ФВЛЖ ≤40% или клиническими признаками СН, не имеющих противопоказаний к приему иАПФ (или сартанов) 4) Доля пациентов, получивших рекомендацию об отказе от курения 5) Доля пациентов, не имеющих противопоказаний и включенных в программу вторичной профилактики/реабилитации
Исходы, связанные с пациентом	<ul style="list-style-type: none"> • Наличие программы, обеспечивающей обратную связь пациента, включая нижеследующее: <ul style="list-style-type: none"> — Контроль стенокардии — Разъяснения, полученные от медицинского персонала (врач, медицинская сестра), касательно заболевания, целесообразности лечения, последующего наблюдения — Алгоритм действий при повторном развитии обострения ИБС (инструкции, полученные при выписке), рекомендации по посещению программ вторичной реабилитации
Оценка исходов заболевания	1) 30-ти дневная летальность (риск-шкала GRACE) 2) Частота повторных госпитализаций в 30-ти дневный период
Интегральные показатели качества	<ul style="list-style-type: none"> • Доля пациентов с ФВЛЖ >40% и не имеющих признаков СН, получивших при выписке рекомендации о приеме аспирина в сочетании с ингибитором P2Y₁₂ и статины в высокой дозе • Доля пациентов с ФВЛЖ ≤40% и/или признаками СН, получивших при выписке рекомендации о приеме аспирина в сочетании с ингибитором P2Y₁₂ и статины в высокой дозе, иАПФ и бета-блокатор

Сокращения: ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМнST — инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ФВЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ИЗА — инфаркт-зависимая артерия, ДАТ — двойная антитромбоцитарная терапия, СН — сердечная недостаточность.

объективные индикаторные показатели, регулярные аудиты, а также реализация оптимизирующих мероприятий с целью улучшения качества оказываемой помощи и обеспечения наилучшего лечения для каждого пациента (см. Веб-приложение). Индикаторы качества предназначены для сравнения качества ока-

зываемой помощи, а также служат инструментом для выявления системных проблем и разработки подходов к улучшению [476]. Предложенные индикаторы качества для оценки ведения пациентов представлены в таблице 11. Более подробно информация представлена в Веб-приложении.

11. Пробелы в доказательной базе и направления дальнейших исследований.

Несмотря на значительное улучшение в ведении пациентов с ИМпСТ на протяжении последних десятилетий, некоторые вопросы остаются нерешенными. Некоторые из таких вопросов, описанные ниже, должны стать ключевыми в ближайшем будущем.

Общественная осведомленность и оказание неотложной помощи

В ранний период ИМпСТ высок риск развития ВСС. Общественные кампании по повышению осведомленности населения направлены на сокращение временной задержки с момента развития симптомов до вызова скорой медицинской помощи. В то время как рядом центров достигнуты значительные успехи в сокращении временных задержек на догоспитальном этапе при ИМпСТ, для сельских районов эта проблема остается нерешенной. В решении данного вопроса может помочь образовательная кампания, а также обмен опытом между разными странами.

Базируясь на результатах ранее проведенных регистровых исследований, определена временная граница в 120 мин, которую следует принять во внимание при выборе вида реперфузии: ЧКВ или ТЛТ. Определение наиболее оптимального подхода исходя из времени до доступной реперфузии крайне важно.

Уменьшение ишемии/реперфузионного поражения

Размер зоны некроза после перенесенного ИМ является одним из наиболее точных предикторов осложнений в отдаленном периоде наблюдения. Внедрение в практику здравоохранения препаратов, способных ограничить размер инфаркта, будет иметь выраженный клиничко-экономический положительный эффект. Некоторые новые фармакологические и технические подходы способны уменьшить зону некроза посредством снижения реперфузионного поражения (в том числе микроваскулярную обструкцию) в ходе экспериментальных исследований и единичных клинических исследованиях, однако, крупных исследований, доказывающих эффективность этих подходов, в настоящее время не существует. Одной из объективных причин недостаточно быстрого внедрения этих методов в практику является ограниченность средств для проведения научной работы.

Назначение антитромбоцитарных препаратов

Антитромбоцитарная терапия является краеугольным камнем фармакотерапии ИМпСТ. Несмотря на существенные улучшения, ряд вопросов остается нерешенным.

Какова оптимальная продолжительность ДАТ для лиц, имеющих показания для приема ОАК? Какое время наиболее оптимально для назначения нагрузочной дозу ингибиторов P2Y₁₂ и какова наиболее оптимальная стратегия для в/в антитромботических препаратов? Какая роль отводится активным ингибиторам P2Y₁₂ при ТЛТ? Каково место аспирина в эру активных антитромбоцитарных препаратов и низкодозовой терапии НОАК?

Какова оптимальная продолжительность приема ингибиторов P2Y₁₂ в качестве монотерапии и в качестве компонента ДАТ?

Бета-блокаторы и иАПФ

Несмотря на то, что клинические исследования с этими группами препаратов проведены несколько десятилетий назад, в недавнее время появилась потребность в дополнительных данных. Остается спорным вопрос о наилучшем времени начала приема бета-блокаторов, а также о наиболее оптимальном пути введения препарата. Роль бета-блокаторов очевидна для категории пациентов с СН, и/или выраженным снижением ФВЛЖ, но их значение для прочих пациентов с ИМпСТ, получивших реперфузию, недостаточно изучено в клинических исследованиях. Аналогичная ситуация с иАПФ.

Риск-стратификация после перенесенного ИМ

Оптимальная медикаментозная терапия для профилактики ВСС у пациентов, перенесших ИМпСТ, осложненный ЖТ/ФЖ, требует дальнейшего изучения. Несмотря на то, что польза ИКД для пациентов с низкой ФВЛЖ и снижением ФК несколькими неделями позднее ИМпСТ понятна, существует потребность в улучшении алгоритмов риск-стратификации ВСС.

Следует рассмотреть наиболее оптимальную тактику в отношении инфаркт несвязанных поражений коронарного русла.

Не решен вопрос о месте функциональной диагностики коронарного атеросклероза (ФРК, виртуальная гистология), а также вопрос об оптимальном сроке полной реваскуляризации миокарда (во время индексного ЧКВ, в рамках настоящей госпитализации, либо с выпиской из стационара).

Шок и устройства механической поддержки кровообращения

ОСН и шок являются наиболее важными прогностическими признаками при ИМпСТ. В дополнение к восстановлению кровотока в инфаркт-зависимой артерии (ИЗА), и стандартной медикаментозной терапии, существует недостаточно данных об эффективности системного назначения инотропных, вазопрессорных препаратов и применению устройств механической поддержки кровообращения. Аналогичным образом, рутинное выполнение полной реваскуляризации миокарда при первичном ЧКВ также формально не доказало своей эффективности.

Использование ВАБК не оправдало возложенные на него надежды, а устройства механической поддержки кровообращения и ЭКМО имеют недостаточную доказательную базу. Остро актуальной является систематизация данных по медикаментозному и инвазивному методам ведения пациентов с кардиогенным шоком.

Защита миокарда

Эффективность и безопасность новых терапевтических возможностей, таких как замена некротизированного миокарда новыми миокардиоцитами, а также профилактика патологического ремоделирования (посредством клеточной терапии и генотерапии) в настоящее время сомнительны. Крайне актуальными являются исследования, направленные на углубленное понимание физиологии регенеративных процессов миокарда, полученные данные могут быть заложены в основу исследований на экспериментальной животной модели с перспективой апробации в клинике.

Потребность в наблюдательных исследованиях и реальных клинических данных

Регистровые исследования необходимы для понимания недостатков и проблем оказания помощи при ИМпСТ и объективной оценки качества. В настоящем документе приведены интегральные показатели для проведения мониторинга качества медицинской помощи, которые могут стать основой для разработки мероприятий по повышению результативности и качества медицинских услуг. В будущем планируется оценить эффективность влияния данных мероприятий на повышение качества медицинских услуг.

Потребность в независимых максимально приближенных к реальности исследованиях

Ахиллесовой пятой всех крупных клинических исследований является наличие критериев включения/исключения, ограниченный срок наблюдения и сбора результатов, затрудняющих последующую трансляцию полученных данных в реальную клиническую практику [477]. Возможным решением данного вопроса станет проведение клинических исследований на базе регистров, что сделает исследуемую популяцию более репрезентативной.

12. Ключевые положения

(1) Эпидемиология ИМпСТ. Несмотря на снижение смертности от ИБС в Европе за последние десятилетия, во всем мире ИБС по-прежнему занимает лидирующие позиции в структуре заболеваемости и смертности.

Частота встречаемости ИМпСТ снижается, частота ИМбпСТ — растет.

Несмотря на снижение ранней и отдаленной смертности благодаря внедрению реперфузии, показатели по-прежнему остаются значимо высокими.

Показатели госпитальной летальности при ИМпСТ по данным европейского регистра составляют от 4 до 12%.

(2) Гендерные аспекты. Женщины реже подвергаются реперфузии, реже получают терапию в полном соответствии с рекомендациями и/или имеют более продолжительную задержку с начала симптомов до госпитализации. Важно подчеркнуть, что пациенты обоих полов демонстрируют одинаковую эффективность реперфузии при ИМпСТ, и, соответственно, должны получать лечение в равном объеме.

(3) ЭКГ и диагностика ИМпСТ. В некоторых случаях при наличии окклюзии коронарной артерии элевации сегмента ST не наблюдается (БЛНПП, наличие ЭКС, заостренный зубец T, изолированная депрессия в передних отведениях и/или универсальная депрессия сегмента ST с элевацией в отведении aVR). Для пациентов с вышеперечисленными ЭКГ-критериями и симптомами ишемии показано выполнение КАГ в экстренном порядке с последующим пЧКВ.

(4) Выбор реперфузионной стратегии. Диагноз ИМпСТ (время интерпретации ЭКГ у пациента с симптомами ишемии миокарда) определяется как точка отсчета времени для выбора способа реперфузии. В случаях, когда выполнение пЧКВ возможно в течение 120 мин с момента постановки диагноза, стоит придерживаться инвазивной стратегии. Если выполнение ЧКВ невозможно в срок не более 120 мин, стоит незамедлительно рассмотреть применение ТЛТ, выполнение тромболитика должно быть осуществлено в течение 10 мин после постановки диагноза.

(5) Система оказания помощи ИМпСТ. Ключевым является координированная работа СМП и центров, оказывающих помощь при ИМпСТ. Бригады СМП должны доставить пациента в специализированный стационар 24/7 независимо от выбранной тактики реперфузии. Бригады СМП должны оповещать ЧКВ центр о своем приезде и выбранной тактике реперфузии. Пациент госпитализируется в ЧКВ центр минуя приемное отделение.

(6) Остановка сердца и реперфузия. Пациенты после реанимационных мероприятий, имеющие элевацию сегмента ST на ЭКГ должны быть направлены на первичное ЧКВ. При отсутствии элевации на ЭКГ, но при высоком риске ишемии миокарда показано выполнение КАГ в течение 2 ч, а также исключение некоронарных причин возникшей остановки сердца. Во всех случаях, решение о проведении экстренной КАГ принимается с учетом комплекса факторов, ассоциированных с неблагоприятным неврологическим прогнозом.

(7) Технические аспекты первичного ЧКВ. Стандартом оказания помощи является рутинное использование трансрадиального доступа и стентов с лекарственным покрытием. Рутинное применение тромбэкстрактора, а также отсроченное стентирование противопоказаны.

(8) Не инфаркт-связанные стенозы. Тактика в отношении гемодинамически значимых стенозов (по данным ФРК) должна быть определена до выписки из стационара, либо незамедлительно в момент проведения пЧКВ или последующем просмотре данных КАГ. При кардиогенном шоке ЧКВ не-инфаркт-связанной артерии должно быть рассмотрено при проведении пЧКВ.

(9) Антитромбоцитарная терапия. Назначение антикоагулянтов и ДАТ является краеугольным камнем ведения пациентов с ИМпСТ в остром периоде. Первичное ЧКВ: не фракционированный гепарин (альтернатива-эноксапарин или бивалирудин), в сочетании с нагрузочной дозой аспирина или прасугреля/тикагрелора). Тромболитическая терапия: эноксапарин (альтернатива — не фракционированный гепарин), в сочетании с нагрузочной дозой аспирина и клопидогреля. Для большинства пациентов в последующем показан прием ДАТ (аспирин в сочетании с прасугрелем/тикагрелором) на протяжении 1 года.

(10) Ведение пациента в первые сутки ИМпСТ. После выполнения реперфузии пациентам требуется наблюдение в течение не менее 24 ч. При отсутствии осложнений показана ранняя активизация и ранняя выписка из стационара. Это означает, что время для разработки программы вторичной профилактики на стационарном этапе ограничено, что требует слаженной работы на каждом этапе реабилитации.

(11) Особые категории пациентов. Пациенты пожилого возраста и пациенты с нарушением функции почек представляют непростую группу в отношении приема оральных антикоагулянтов. Пациенты с сахарным диабетом и пациенты не подвергавшиеся реперфузии также составляют особую группу и требуют повышенного внимания.

(12) Визуализация при ИМпСТ. Способы не инвазивной визуализации очень важны в остром периоде ИМпСТ и в отдаленном периоде ведения пациентов.

(13) ИМБОКА. Значительная доля ИМпСТ развивается при отсутствии гемодинамически значимого коронарного атеросклероза. Для определения этиологии поражения миокарда и назначения терапии (таковая может отличаться от стандартного ведения ИМпСТ) показана дополнительная диагностика.

(14) Индикаторы оценки качества. В ряде случаев существуют отличия между должным и фактическим ведением пациентов с ИМпСТ. Для минимизации этих различий важно проводить оценку индикаторов качества в условиях реальной клинической практики.

Рекомендовано использовать четко определенные общепризнанные критерии оценки качества.

13. Сводная таблица рекомендаций

Рекомендации

Рекомендации для предварительного диагноза	Класс ^a	Уровень ^b
Запись ЭКГ в 12-ти отведениях должна быть выполнена в кратчайший срок с момента ПМК, максимальное время задержки должно быть не более 10 мин.	I	B
Всем пациентам с ИМпСТ должен быть обеспечен ЭКГ мониторинг и возможность выполнения дефибрилляции.	I	B
Рекомендации по коррекции гипоксемии		
Рутинное применение кислорода показано при сатурации <90%.	III	B
Рекомендации при остановке сердца		
Первичное ЧКВ показано пациентам с ЭКГ-признаками ИМпСТ, перенесшим остановку сердца.	I	B
Раннее применение управляемой гипотермии после реанимационных мероприятий показано пациентам с остановкой сердца, невосприимчивым к терапии.	I	B
Догоспитальное использование быстрой инфузии растворов пониженной температуры после восстановления кровообращения не рекомендуется.	III	B
Рекомендации по догоспитальной маршрутизации пациентов		
Рекомендуется организовывать систему догоспитальной помощи пациентам с ИМпСТ ориентированной на оперативное и эффективное выполнение реперфузии с приоритетом первичного ЧКВ и его применением для максимально большого числа пациентов.	I	B
Рекомендуется, чтобы ЧКВ-центры работали в режиме 24/7, имея возможность проведения ЧКВ без временных задержек.	I	B
Пациент, доставляемый в ЧКВ-центр, направляется в рентгенооперационную, минуя отделения скорой помощи и блок интенсивной терапии.	I	B
Рекомендации по реперфузионной терапии		
Реперфузионная терапия показана всем пациентам с ишемией давностью <12 ч и сохраняющейся элевацией сегмента ST на ЭКГ.	I	A
При невозможности выполнения первичного ЧКВ и при отсутствии противопоказаний показано проведение тромболитика в срок до 12 ч от момента начала закупоривания.	I	A
Стабильным пациентам с окклюзией ИЗА давностью >48 ч рутинное ЧКВ не показано.	III	A
Процедурные аспекты первичного ЧКВ		
Показано первичное ЧКВ ИЗА.	I	A
Стентирование имеет преимущество перед баллонной ангиопластикой.	I	A
СЛП нового поколения имеют преимущество над МС.	I	A
Рекомендуется выполнение трансрадиального доступа, а не трансфеморального, при условии выполнения первого опытным оператором.	I	A
Рутинное применение тромбэкстрактора не рекомендуется.	III	A

Рутинное применение отсроченного стентирования не рекомендуется.	III	B
Рекомендации по антитромбоцитарной терапии для подвергнутых первичному ЧКВ		
Эффективный ингибитор P2Y ₁₂ рецепторов (тикагрелор или прасугрел), либо клопидогрел при недоступности/противопоказаниях к ранее указанным, показан к применению до ЧКВ (в крайнем случае в момент ЧКВ) и на протяжении 12 мес. после при отсутствии противопоказаний, таких как повышенный риск кровотечений.	I	A
Для всех пациентов при отсутствии противопоказаний показано применение аспирина перорально (либо в/в при невозможности глотания) в максимально ранние сроки.	I	B
Фондапаринукс не рекомендован при первичном ЧКВ.	III	B
Рекомендации по фибринолитической терапии		
При выборе тромболиза как стратегии реперфузии, его следует начать как можно быстрее с момента постановки диагноза ИМпСТ, предпочтительно на догоспитальном этапе.	I	A
Рекомендовано использовать фибрин-специфичные препараты (тенектеплаза, альтеплаза, ретеплаза).	I	B
Показано применение аспирина перорально или в/в.	I	B
В дополнение к аспирину показано применение клопидогреля.	I	A
Применение антикоагулянтов рекомендовано пациентам при тромболизе до момента выполнения реваскуляризации (если это применимо), либо на протяжении госпитального периода в срок до 8 сут. Применяемыми антикоагулянтами могут быть:	I	A
• Эноксапарин в/в, с последующим подкожным введением (имеет преимущество над НФГ).	I	A
• НФГ вводится в/в болюсно с последующим подкожным введением, доза рассчитывается по массе тела пациента.	I	B
Перетранспортировка пациента после фибринолиза в ЧКВ-центр показана всем пациентам.	I	A
Незамедлительная коронарография и ЧКВ (если необходимо) показана всем пациентам с СН/явлениями шока.	I	A
Спасительное ЧКВ показано незамедлительно при неэффективном фибринолизе (снижение сегмента ST менее чем на 50% от исходного уровня через 60-90 мин), наличии гемодинамической или электрической нестабильности, либо усилении ишемии.	I	A
Выполнение коронарографии с последующим ЧКВ ИЗА показано в срок 2-24 ч после успешного фибринолиза.	I	A
Экстренные КАГ и ЧКВ необходимы и показаны в случае рецидивирующей ишемии или признаках повторной окклюзии коронарной артерии после успешного тромболиза.	I	B
Рекомендации по визуализации и стресс-тестам при ИМпСТ		
Рутинное выполнение ЭхоКГ для определения функции левого и правого желудочка, диагностики разрывов миокарда, выявления тромбоза ЛЖ показано всем пациентам.	I	B

Рекомендации по образу жизни		
Следует выявлять активных курильщиков и давать повторные рекомендации по отказу от курения с возможностью обеспечения консультативной поддержки, а также применения варениклина и бупропиона как в комбинации, так и отдельно.	I	A
Рекомендовано участие пациента в программе реабилитации.	I	A
Рекомендации по продолжительности антитромбоцитарной терапии после ИМпСТ		
Показано применение аспирина в дозе 75-100 мг.	I	A
ДАТ в виде сочетания аспирина с тикагрелором/ прасугрелом (либо клопидогрелем при невозможности применения обозначенных препаратов) рекомендована на протяжении 12 мес. после ЧКВ при отсутствии противопоказаний, таких как повышенный риск кровотечений.	I	A
Ингибиторы протонной помпы рекомендовано пациентам с повышенным риском желудочно-кишечных кровотечений.	I	B
Рекомендации по ведению с острым, подострым и отдаленном периодах		
Пероральное применение бета-блокаторов показано пациентам с СН и/или ФВЛЖ ≤40% при отсутствии противопоказаний.	I	A
Внутривенного введения бета-блокаторов у пациентов с гипотонией, острой СН, АВ-блокадой и выраженной брадикардией следует избегать.	III	B
Рекомендовано при отсутствии противопоказаний начать прием статинов в высокой дозе как можно раньше и продолжать долгосрочно.	I	A
Целевое значение ЛПНП составляет <1,8 ммоль/л либо снижение не менее чем на 50% от исходного значения, если оно составляло 1,8-3,5 ммоль/л (70-135 мг/дл).	I	B
Терапию иАПФ следует начинать в первые 24 ч для пациентов с явлениями СН, систолической дисфункцией ЛЖ, диабетом, или ИМ передней локализации.	I	A
БРА, предпочтительно валсартан, является альтернативой иАПФ для пациентов с СН и/или систолической дисфункцией ЛЖ при непереносимости иАПФ.	I	B
АМР показаны пациентам с ФВЛЖ ≤40% и СН, сахарным диабетом, ранее получающим иАПФ и бета-блокаторы, при отсутствии почечной недостаточности и гиперкалиемии.	I	B
Рекомендации по ведению пациентов ИМпСТ с дисфункцией ЛЖ и острой СН		
иАПФ (либо БРА при непереносимости) показаны сразу при стабилизации гемодинамики всем пациентам с ФВЛЖ ≤40% и/или признаками СН для снижения риска повторных госпитализаций и летальных исходов.	I	A
Бета-блокаторы рекомендованы всем пациентам с ФВЛЖ ≤40% и/или признаками СН при стабилизации гемодинамики для снижения риска смерти, повторного ИМ, и госпитализаций по причине СН.	I	A

АМР рекомендованы пациентам с СН и ФВЛЖ $\leq 40\%$ без почечной недостаточности или гипокалиемии для снижения риска госпитализации по причине кардиоваскулярных событий и риска смерти.	I	B
Рекомендации по ведению кардиогенного шока при ИМнСТ		
Показано немедленное выполнение ЧКВ при наличии анатомической возможности коронарного русла, в противном случае, либо при неэффективности ЧКВ, показано экстренное АКШ.	I	B
Рутинное применение ВАБК не рекомендовано.	III	B
Рекомендации по лечению ФП		
Дигоксин неэффективен для кардиоверсии при недавно возникшей ФП, и не показан для контроля ритма.	III	A
Блокаторы кальциевых каналов и бета-блокаторы, включая соталол, неэффективны для кардиоверсии при недавно возникшей.	III	B
Профилактическое применение антиаритмиков для профилактики развития ФП не показано.	III	B
Рекомендации по лечению ЖА и нарушений проводимости в остром периоде		
Внутривенное применение бета-блокаторов показано для пациентов с полиморфной ЖТ и/или фибрилляцией желудочков при отсутствии противопоказаний.	I	B
Профилактическое применение антиаритмических препаратов не показано и может быть опасно.	III	B
Рекомендации по долгосрочному ведению при желудочковых нарушениях ритма и оценка риска ВСС		
ИКД показан для снижения риска ВСС для пациентов с симптомной СН (II-III класс NYHA) и ФВЛЖ $\leq 35\%$ помимо оптимальной медикаментозной терапии в срок >3 мес. (не менее 6 нед.) после перенесенного ИМ, при условии сохранного соматического состояния и ожидаемой продолжительности жизни не менее 1 года.	I	A

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности.

Сокращения: 24/7 — 24 часа 7 дней в неделю, АВ — атриовентрикулярный, АКШ — аортокоронарное шунтирование, АМР — антагонист минералокортикоидных рецепторов, БРА — блокатор рецептора ангиотензина II, ВАБК — внутриаортальная баллонная контрпульсация, ЖА — желудочковая аритмия, МС — металлический стент без лекарственного покрытия, ДАТ — двойная антитромбоцитарная терапия, ЖТ — желудочковая тахикардия, иАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, ИЗА — инфаркт-зависимая артерия, ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, ИМ — инфаркт миокарда, ИМнСТ — инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, ЛЖ — левый желудочек/левожелудочковый, ЛПНП — липопротеины низкой плотности, СЛП — стент с лекарственным покрытием, СН — сердечная недостаточность, ФВЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФП — фибрилляция предсердий, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ЭКГ — электрокардиограмма, ЭхоКГ — эхокардиография, КАГ — коронароангиография, в/в — внутривенно, ВСС — внезапная сердечная смерть, НФГ — нефракционированный гепарин, ПМК — первый медицинский контакт.

14. Онлайн-приложения

Доступ ко всем дополнительным веб-рисункам и веб-таблицам можно получить в Веб-приложениях к Рекомендациям, доступным онлайн на сайте издания European Heart Journal, а также через Веб-сайт Европейского общества кардиологов: <https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/Acute-Myocardial-Infarction-in-patients-presenting-with-ST-segment-elevation-Ma>

15. Приложение

Комитет по практическим рекомендациям Европейского общества кардиологов (CPG): Stephan Windecker (Chairperson) (Switzerland), Victor Aboyans (France), Stefan Agewall (Norway), Emanuele Barbato (Italy), Héctor Bueno (Spain), Antonio Coca (Spain), Jean-Philippe Collet (France), Ioan Mircea Coman (Romania), Veronica Dean (France), Victoria Delgado (The Netherlands), Donna Fitzsimons (UK), Oliver Gaemperli (Switzerland), Gerhard Hindricks (Germany), Bernard Iung (France), Peter Jüni (Canada), Hugo A. Katus (Germany), Juhani Knuuti (Finland), Patrizio Lancellotti (Belgium), Christophe Leclercq (France), Theresa McDonagh (UK), Massimo Francesco Piepoli (Italy), Piotr Ponikowski (Poland), Dimitrios J. Richter (Greece), Marco Roffi (Switzerland), Evgeny Shlyakhto (Russia), Iain A. Simpson (UK), Jose Luis Zamorano (Spain).

Национальные кардиологические общества активно участвуют в процессе пересмотра Рекомендаций ЕОК по ведению пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST 2017: **Алжир:** Algerian Society of Cardiology, Mohamed Chettibi; **Армения:** Armenian Cardiologists Association, Hamlet G. Hayrapetyan; **Австрия:** Austrian Society of Cardiology, Bernhard Metzler; **Азербайджан:** Azerbaijan Society of Cardiology, Firdovsi Ibrahimov; **Беларусь:** Belorussian Scientific Society of Cardiologists, Volha Sujayeva; **Бельгия:** Belgian Society of Cardiology, Christophe Beauloye; **Босния и Герцеговина:** Association of Cardiologists of Bosnia and Herzegovina, Larisa Dizdarevic-Hudic; **Болгария:** Bulgarian Society of Cardiology, Kiril Karamfiloff; **Хорватия:** Croatian Cardiac Society, Bosko Skoric; **Кипр:** Cyprus Society of Cardiology, Loizos Antoniadis; **Чешская Республика:** Czech Society of Cardiology, Petr Tousek; **Дания:** Danish Society of Cardiology, Christian Juhl Terkelsen; **Египет:** Egyptian Society of Cardiology, Sameh Mohamad Shaheen; **Эстония:** Estonian Society of Cardiology, Toomas Marandi; **Финляндия:** Finnish Cardiac Society, Matti Niemelä; **Бывшая югославская Республика Македония:** Macedonian Society of Cardiology, Sasko Kedev; **Франция:** French Society of Cardiology, Martine Gilard; **Грузия:** Georgian Society of Cardiology, Alexander Aladashvili; **Германия:** German Cardiac Society, Albrecht Elsaesser; **Греция:** Hellenic Society of Cardiology, Ioannis Georgios Kanakakis; **Венгрия:** Hungarian Society of Cardiology, Béla Merkely; **Исландия:** Icelandic Society of Cardiology, Thorarinn Gudnason; **Израиль:** Israel Heart Society, Zaza Iakobishvili; **Италия:** Italian Federation of Cardiology, Leonardo Bolognese; **Казахстан:** Association of Cardiologists of Kazakhstan, Salim Berkinbayev; **Косово:** Kosovo Society of Cardiology, Gani Bajraktari; **Кыргызстан:** Kyrgyz Society of Cardiology, Medet Beishenkulov; **Латвия:** Latvian Society of Cardiology, Ilja Zake; **Ливия:** Libyan Cardiac Society, Hisham Ben Lamin; **Литва:**

Lithuanian Society of Cardiology, Olivija Gustiene; **Люксембург:** Luxembourg Society, of Cardiology, Bruno Pereira; **Мальта:** Maltese Cardiac Society, Robert G. Xuereb; **Марокко:** Moroccan Society of Cardiology, Samir Ztot; **Норвегия:** Norwegian Society of Cardiology, Vibeke Juliebø; **Польша:** Polish Cardiac Society, Jacek Legutko; **Португалия:** Portuguese Society of Cardiology, Ana Teresa Timóteo; **Румыния:** Romanian Society of Cardiology, Gabriel Tatu-Chițoiu; **Российская Федерация:** Russian Society of Cardiology, Alexey Yakovlev; **Сан-Марино:** San Marino Society of Cardiology, Luca Bertelli; **Сербия:** Cardiology Society of Serbia, Milan Nedeljkovic; **Словакия:** Slovak Society of Cardiology, Martin Studenčan; **Словения:** Slovenian Society of Cardiology, Matjaz Bunc; **Испания:** Spanish Society of Cardiology, Ana Maria García de Castro; **Швеция:** Swedish Society of Cardiology, Petur Petursson; **Швейцария:** Swiss Society of Cardiology, Raban Jeger; **Тунис:** Tunisian Society of Cardiology and Cardiovascular Surgery, Mohamed Sami Mourali; **Турция:** Turkish Society of Cardiology, Aylin Yildirim; **Украина:** Ukrainian Association of Cardiology, Alexander Parkhomenko; **Великобритания:** British Cardiovascular Society, Chris P. Gale.

Список литературы: <http://www.escardio.org/guidelines>

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ С ОКС И ЧКВ



ИЗУЧЕННАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТА, ЗАЩИТА ДЛЯ ПАЦИЕНТА¹

Эффидент – антиагрегант нового поколения:

- Более выраженная эффективность снижения сердечно-сосудистых событий по сравнению с клопидогрелем²
- Большая эффективность в предупреждении тромбоза стента в сравнении с клопидогрелем²
- Более высокая приверженность лечению благодаря однократному приему по сравнению с тикагрелором^{3,4}



КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ*

Состав. Прасугрел гидрохлорид, 5,491/10,98 мг, соответствует прасугрелу (оноэнану) 5,00/10,00 мг.

Показания к применению. Для предупреждения тромботических осложнений у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС), которым планируется чрезкожная коронарная ангиопластика: пациентам с нестабильной стенокардией (НСТ) или инфарктом миокарда без подъема сегмента ST (ИМБПСТ), которым планируется чрезкожная коронарная ангиопластика. Пациентам с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМБПСТ), которым планируется первичная или отложенная чрезкожная коронарная ангиопластика. Для предупреждения тромбоза стента при остром коронарном синдроме (ОКС).

Способ применения и дозы. Внутрь, независимо от приема пищи. Недоступно разжевывать или ломать таблетку перед приемом. Прием начинают с одной нагрузочной дозы 60 мг. Далее принимают ежедневную поддерживающую дозу 10 мг. Пациенты с ИМБПСТ, которым проводится коронарная ангиопластика в течение 48 часов после госпитализации, должны принимать нагрузочную дозу только во время чрезкожной коронарной ангиопластики. Пациенты, принимающие прасугрел, также должны ежедневно принимать ацетилсалициловую кислоту (75–325 мг). У пациентов с ОКС, которым была проведена чрезкожная коронарная ангиопластика, прекращенное прекращение терапии любым антиагрегантом, может привести к повышенному риску тромбоза, инфаркта миокарда или смерти. Рекомендуется лечение продолжительностью до 12 месяцев, если не возникнут показания для отмены препарата. Пациенты с массой тела <60 кг: прием начинают с однократной нагрузочной дозы 60 мг. Далее принимают ежедневную поддерживающую дозу 5 мг. Пациенты в возрасте 75 лет или старше: прием начинают с однократной нагрузочной дозы 60 мг. Далее в качестве альтернативы ежедневной поддерживающей дозе 10 мг может рассматриваться ежедневная поддерживающая доза 5 мг.

Пациенты с почечной недостаточностью коррекция дозы не требуется. Пациенты с печеночной недостаточностью. Для пациентов с умеренной печеночной недостаточностью коррекция дозы не требуется (класс А и В по шкале Чайлд-Пью). Дети и подростки: не рекомендуется, так как данные об эффективности и безопасности недостаточны.

Противопоказания. Установленная повышенная чувствительность к прасугрелу или к любому компоненту входящему в состав препарата; состояние с повышенным риском кровотечения (патологическое кровоотечение, например, при легочной язве); преобладающее нарушение мозгового кровообращения (ТНМК) или инсульт в анамнезе; тяжелая печеночная недостаточность (класс С по шкале

Чайлд-Пью); дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция; возраст до 18 лет; планируемое срочное АКШ, в связи с тем, что это связано с более высоким риском послеоперационного кровоотечения. При проведении планового АКШ рекомендована предшествующая (за 7 дней до планируемой операции) отмена прасугрела.

Особые указания. Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП) может возникнуть в течение 7 недель после начала приема препарата. ТТП – серьезное заболевание, которое может привести к летальному исходу и требующее срочного лечения, включая плазмаферез. ТТП характеризуется тромбоцитопенией, неврологическими нарушениями, нарушением функции почек и гемолитической анемией. Пациентам рекомендуется сообщать врачам, в том числе стоматологам, о применении прасугрела перед назначением плановых операций и до того, как будут назначены другие препараты. Увеличение частоты кровоотечений в 3 раза и их тяжести может наблюдаться у пациентов с АКШ в течение 7 дней после отмены прасугрела. Риск кровоотечений. Пациенты с пониженным артериальным давлением, тем, кому недавно была проведена коронарная ангиопластика, пациентам с АКШ или другим хирургическими процедурами необходимо наблюдать на наличие кровоотечений, даже при отсутствии явных признаков. У пациентов с ИМБПСТ, принимавших нагрузочную дозу прасугрела в среднем за 4 часа перед диагностической коронарной ангиографией увеличился риск больших и малых кровоотечений по сравнению с пациентами, принимавшими нагрузочную дозу прасугрела во время чрезкожной коронарной ангиопластики. Гиперчувствительность, включая ангионевротический отек. Сообщать о случаях гиперчувствительности, включая ангионевротический отек, у пациентов, принимавших прасугрел, в том числе у пациентов с реакцией гиперчувствительности к другим тиапидиридам в анамнезе.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами.

Взаимодействие с оральными контрацептивами. Прием оральных контрацептивов. Неотсроченные противозачаточные препараты (НПВП): одновременный прием не исследовался. В связи с возможностью увеличения риска кровоотечений, применение НПВП и прасугрела должно проводиться с особой осторожностью. Лекарственные средства, метаболизирующиеся изоферментом CYP2B6. Прасугрел – слабый ингибитор изофермента CYP2B6. У здоровых субъектов прасугрел на 23% снижал эффект пиродиклофенилэстера – метаболита бупропиона, образованного изоферментом CYP2B6. Такой эффект может быть клинически выражен только когда прасугрел применяется совместно с препаратами, метаболизирующимися в основном изоферментом CYP2B6 (например, с циклофосфамидом или эфавиремом). Другие

виды сочетанного применения прасугрела: можно одновременно применять с препаратами, метаболизируемыми изоферментом цитохрома P450, включая статины, или с препаратами, являющимися индукторами или ингибиторами изоферментов цитохрома P450. Также можно одновременно применять с ацетилсалициловой кислотой, гепарином, дигоксином и препаратами, повышающими pH желудочного сока, включая ингибиторы протонной помпы и блокаторами H₂-гистаминовых рецепторов.

Беременность и период грудного вскармливания.

Клинических исследований не проводилось. Неизвестно, выделяется ли прасугрел с грудным молоком. Должно быть принято решение, прекращать ли кормление или прекратить прием препарата, принимая во внимание соотношение польза/риск при назначении препарата кормящей женщине. Прасугрел может находиться во время беременности, только если потенциальная польза для матери оправдывает потенциальный риск для плода. Влияние на способность управлять автомобилем и выполнять работы, требующие высокой скорости психических и физических реакций*, не установлено.

Побочные эффекты.

Побочные эффекты, выявленные в ходе клинических исследований (при лечении острого коронарного синдрома).

Кровоотечения не связанные с АКШ: большие кровоотечения по классификации TIMI (угрожающие жизни, в том числе: фатальные, клинически выраженные ВК, требующие переливания крови (≥ 4 единицы)), малые кровоотечения по TIMI (кровоотечения, связанные с АКШ: большие кровоотечения по классификации TIMI, малые кровоотечения по классификации TIMI, повторная операция, переливание ≥ 5 единиц крови, кровоизлияние в мозг).

Побочные реакции геморагического характера. Нарушения со стороны органов зрения: нечасто (>0,1% и <1%); кровоизлияние в глаз. Нарушения со стороны сосудов, органов грудной клетки и средостения. Часто (>1% и <10%); носовое кровоотечение; нечасто (>0,1% и <1%); кровокашель. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта. Часто (>1% и <10%); желудочно-кишечное кровоотечение; нечасто (>0,1% и <1%); рвотное кровоотечение, кровоотечение из десен, кровянистый стул (гематоиды), забрюшинное кровоотечение. Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей. Часто (>1% и <10%); экхимоз. Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей. Часто (>1% и <10%); гематурия. Общие расстройства и нарушения в месте введения. Часто (>1% и <10%); гематома в месте пункции сосуда, кровоотечение в месте пункции.

Травмы, интоксикация и осложнения манипуляций. Часто (>1% и <10%); ушиб; нечасто (>0,1% и <1%); подкожная гематома, кровоотечение после проведения процедуры.

Побочные реакции негеморагического характера. Нарушения со стороны крови и лимфатической системы. Часто (>1% и <10%); анемия; редко (>0,01% и <0,1%); тромбоцитопения (содержание тромбоцитов <50 x 10⁹/л). Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей. Часто (>1% и <10%); сыпь. При использовании стандартных режимов дозирования прасугрела пациенты, перенесшие ранее инсульт или транзиторную ишемическую атаку (ТИА), имеют больший риск развития инсульта или ТИА, чем пациенты с отсутствием этих заболеваний в анамнезе.

Спонтанные побочные реакции. Реакции гиперчувствительности, включая ангионевротический отек, встречались с частотой >0,01% и <0,1%. Тромбоцитопеническая пурпура встречалась с частотой <0,01%.

Передозировка. Фармакологические свойства*. Антиагрегантное средство; является антагонистом рецепторов класса P2Y₁₂ к аденозиндифосфату (АДФ) и вследствие этого ингибирует активацию и агрегацию тромбоцитов.

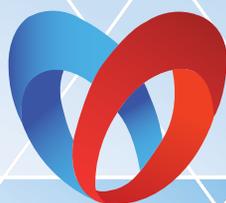
Форма выпуска: таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

*Для получения полной информации, пожалуйста, обратитесь к инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата.

АО «Сервель» Россия, www.servel.ru
Номер регистрационного удостоверения: ЛП-000675 от 05.07.2017.
По лицензии Давиач (Санкт-Петербург) Бурп ГИОХ.



1. Robert Wilcox et al. Current Medical Research and Opinion, 30:11, 2193-2205. 2. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med 2007;357(20):2001–15. 3. Sameer D. Saini, Philip Schoenfeld, Kellee Kaulback, Marla C.Dubinsky. Effect of Medication Dosing Frequency on Adherence in Chronic Diseases Syndromes частоты приема лекарственных препаратов на наблюдение пациентов при хронических заболеваниях. 2009;06(01) 4. Эффидент. Инструкция по применению.



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

